

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

ESTADISTICA DE LA MARIHUANA COMO PRIMER PASO A LA FARMACO DEPENDENCIA DE OTRAS DROGAS

358

T E S I S

Que para obtener el título de

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

ANGELINA GPE. PEREZ GONZALEZ

México, D. F.

1976



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tesi
AÑO 1976
FECHA
PROC. M

342



QUÍMICA

PRESIDENTE: IGNACIO DIEZ LE CORDANIVIA
VOCAL: EHELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO: MA. TERESA COPPOLA FERNANDEZ
1er. SUPLENTE : CESAR A. DOMINGUEZ CAMACHO
2° SUPLENTE : ANA MARIA MENDEZ CHAVEZ

Sitio donde se desarrolló el tema: DEPARTAMENTO DE CONTROL
DE ESTUPEFACIENTES Y TOXI
COMANIAS DE LA S.S.A.

Sustentante:

Angelina Gpe. Tilly Gonzalez
ANGELINA GUADALUPE PÉREZ GONZÁLEZ.

Asesor del tema: *Ma. Teresa Coppola de Sanchez*
QFE. MA TERESA COPPOLA FERNANDEZ

A MIS PADRES:

CON AMOR, ADMIRACION Y SINCERO
AGRADECIMIENTO POR SU DEDICACION
EN MI FORMACION.

A MIS HERMANOS :

CON CARINO

CON GRATITUD Y ADMIRACION A :

TODOS MIS MAESTROS QUE CON SUS ORIENTACIONES,
EJEMPLO Y AMISTAD, HAN CONTRIBUIDO A MI FOR-
MACION COMO QUIMICO Y COMO SER HUMANO.

CON CARINO A QUIENES ME HAN
ENSEÑADO EL VERDADERO SIGNI-
FICADO DE LA AMISTAD.

CON SINCERO AGRADECIMIENTO AL DR.
ADAN PUNARO RONDANINI, JEFE DEL DE
PARTAMENTO DE CONTROL DE ESTUPEFA
CIENTES Y TOXICOMANIAS DE LA SSA.
POR SU VALIOSA AYUDA EN LA ELABO
RACION DEL PRESENTE TRABAJO.

I N T R O D U C C I O N

Los problemas que genera la farmacodependencia en el mundo están aumentando; como lo ha publicado la Organización Mundial de la Salud, a pesar de los esfuerzos efectuados por los gobiernos y las organizaciones internacionales para fiscalizar la producción y la distribución.

El problema de la farmacodependencia no es exclusivo de nuestro país ni de nuestra época, ya que desde tiempo inmemorial, el ser humano ha recurrido al uso de una o varias drogas psicotrópicas, con fines religiosos, médicos o ceremoniales.

El comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en drogas toxicomanígenas, recomendó en su 13o. informe la substitución de los términos toxicomanía y hábito, por el de dependencia seguida de la indicación del tipo de droga de que se trate, y a partir de 1969, dicha Organización Internacional, adoptó el término farmacodependencia, que ha usado desde su 16o. informe hasta la fecha, se entiende por tal "El estado psíquico y a ve-

ces físico causado por la interacción entre un organismo vivo y un fármaco; se caracteriza por otras reacciones que comprenden siempre un impulso irreprimible a tomar el fármaco, en forma continua o periódica, a fin de experimentar sus efectos psíquicos y a veces para evitar el malestar producido por la privación". La dependencia puede ir o no acompañada de tolerancia. Una misma persona puede ser dependiente de uno o más fármacos.

Los individuos pueden contraer dependencia física o psíquica a una gran variedad de sustancias químicas que producen, cuando actúan sobre el sistema nervioso central, excitación, depresión o alteración de las funciones psíquicas y trastornos de conducta.

En un sentido estrictamente farmacológico la dependencia física consiste en un estado de adaptación biológica que se manifiesta por trastornos fisiológicos más o menos intensos, cuando se suspende bruscamente la droga (síndrome de abstinencia).

Los síndromes de abstinencia se manifiesta en forma de conjuntos de síntomas y signos de naturaleza psíquica y física que son característicos de cada tipo de fármaco.

Tradicionalmente el término habituación, o dependencia psíquica se ha reservado para referirse al estado en que un fármaco produce una sensación de satisfacción y un impulso psíquico que lleve a tomar periódica o continuamente el fármaco para experimentar placer o para evitar un malestar.

Debe entenderse por droga o fármaco, toda sustancia que, introducida en el organismo vivo, puede modificar una o más de sus

funciones: esta definición es más amplia que la de los medicamentos, que se utilizan siempre en beneficio del individuo.

Se considera abuso al consumo de una droga en forma excesiva, persistente o esporádica, incompatible, o sin relación, con la práctica médica habitual.

Tolerancia es la adaptación del organismo a los efectos de la droga, lo que implica la necesidad de aumentar la dosis, para seguir obteniendo resultados de igual amplitud.

C A P I T U L O I

" HISTORIA DE LA MARIHUANA "

Las primeras descripciones acerca del uso de la marihuana es una narración de la droga en un compendio chino de Medicina, el herbolario, del emperador Shen Nung, fechado hacia 2737 a.c. Para él la marihuana era una medicina muy útil que curaba todo, desde el beriberi y la malaria hasta la constipación y la gota. Según su descriptor, la planta del cáñamo fué descubierta en estado silvestre en las montañas del Himalaya.

En la antigua China, la marihuana se empleaba en la medicina y en la industria textil. Como medicina se administraba por vía oral; poco después, cuando se descubrieron sus efectos sedantes, se comenzó a mezclar con vino para elaborar el célebre sopónífero llamado Ma-Yo. La planta también se utilizaba en la industria textil que sirvió para hacer telas durante casi quince siglos. El tallo de la planta se utilizó en la magia, aunque no como una droga sino para alejar a los malos espíritus; se tallaba una cabeza de serpiente utilizando uno de los nudos del tallo y con el resto se formaba el cuerpo del ofidio; con el bastón se golpeaban camas y alacenas etc.

Es interesante observar que aunque la marihuana se empleaba médicamente en la antigua China, los registros no ofrecen indicación alguna de sus propiedades psicodélicas; parece que los pacientes se tranquilizaban y adormecían. Algunos psicólogos se

apoyan en este hecho como en una prueba adicional para sostener la teoría de que entran "En onda" como un resultado farmacológico.

En la India cuando los habitantes utilizaron la marihuana (aparentemente importada por tribus nómadas de persas) se asoció el empleo de la droga con su filosofía religiosa. Y en realidad, estaban hechas la una para la otra. En gran parte el hinduismo es contemplativo y aspira al acercamiento de los Dioses. Las propiedades psicodélicas de la droga se desarrollaron ante esta postura mental. En los lugares de adoración y culto se ofrecía la droga para ayudar al hindú a que trascendiera de lo terrenal y viajara hacia lo sublime.

En la India, no se convirtió a la marihuana en un acto religioso reservado a los domingos, ya que rápidamente la droga se convirtió en parte integral de la vida diaria.

En la India, la marihuana se ha convertido en el pasatiempo nacional; ni siquiera el prolongado dominio británico pudo erradicarla. Más aún, los hindúes no son afectos al alcohol (el islamismo, que es la otra religión nacional, prohíbe específicamente el consumo de alcohol, aunque no el de la marihuana) de manera que, con excepción del opio, la marihuana tuvo poca competencia. A lo largo de los años, y en el terreno religioso, la marihuana adquirió una calidad espiritual propia ya que se la conceptuaba como a un don del Todopoderoso, creada para curar las dolencias, agudizar el intelecto y avivar el cuerpo. Los poetas hindúes cantaban loas a la semilla, asegurando que en su interior moraba la germinación de la vida perpétua.

Y fueron los hindúes quienes idearon varios productos alimenticios, mezclando la marihuana con alimentos para producir mayor efecto de la misma.

El uso continuo de la marihuana en la India ha ejercido influencia sobre otros países del mundo, alcanzando gran difusión tanto en los adictos a la marihuana como entre el resto del público. En Estados Unidos, durante la década de 1960 cuando la marihuana se convirtió para los hippies, en algo similar a lo que había sido tanto tiempo para los hindúes, se puso de moda la ropa, la música, el incienso y la filosofía religiosa de la India.

Para la gente que está en contra del uso de la marihuana, su popularidad en la vida de los hindúes es una prueba irrefutable de los efectos malignos de la droga. Atribuyen la pobreza de la nación a la pereza de su pueblo y sostienen que esta pereza tiene su origen durante los siglos de consumir marihuana.

→ La marihuana llegó al Medio Oriente alrededor de 600 años a.c. En Siria era popular para librarse de los malos espíritus y cuando llegó a la Grecia de Homero se empleó como intoxicante. En las historias de Herodoto, el método para consumir marihuana se describe como un ritual que puede recordarnos al baño sauna: arrojaban las semillas de marihuana sobre los carbones encendidos, se embebían en los vapores y los inhalaban. Había otros grupos griegos que arrojaban las semillas a las hogueras que encendían en el campo, respiraban profundamente el humo y "se levantaban cantando". En esta forma parece que la Edad de Oro de Grecia no solo fué la cuna de la democracia, sino de la afición a fumar marihuana.

Es inegable que en la Antigua Grecia, la marihuana tuvo importancia como alucinógeno. Desde el filósofo Plinio hasta el médico Galeno, se encuentran extensos informes del delirio ocurrido después de consumir la misteriosa planta.

Dentro del milenio anterior a la llegada de Cristo, la marihuana también se abrió camino hacia la mayoría de los pueblos árabes, y desde entonces se ha empleado continuamente. El dominio de la religión islámica y su prohibición hacia el consumo de alcohol, (prohibición claramente especificada en el Coran) contribuyeron a la popularidad; también contribuyó el hecho de que los pueblos árabes han ostentado un gran sector de población pobre controlado por un reducido sector opulento, y no hay nada como la marihuana para lograr que un plato de arroz parezca un manjar. Y es precisamente por ésta razón que algunos políticos se oponen a la marihuana aún con mayor encono que los conservadores que están en contra de su consumo.

Se atribuyó a los árabes el origen de muchas elaboraciones hechas a base de marihuana - como el Dawamese, que años más tarde se convertiría en el favorito de los literatos franceses - y en especial del poderoso derivado de la marihuana, el hashish. Aunque se desconoce el origen preciso de este producto, su primera aparición se registra dentro de la historia de Hassan, el ilustre antepasado de Aga Khan. Parece que este guerrero tenía ciertas nociones naturales de psicología motivacional: atraía a los jóvenes hacia su Jardín de los Deleites, pleno en mujeres bellas, manjares y todo el hashish que pudieran desear. * para conservar el derecho

de entrada al Jardín del hashish, estos hombres debían agradecer la hospitalidad de su anfitrión ejecutando asesinatos de índole político. En apariencia, cumplían sus misiones con eficiencia. Los etimólogos piensan que los términos hashish y asesino se derivan del nombre de Hassan.

La marihuana no adquirió popularidad en las naciones árabes norafricanas hasta el siglo trece después de Cristo, pero desde esa época, fumar Kif se ha convertido en un pasatiempo popular y, en la actualidad, Marruecos se conoce como la Meca de los fumadores del Hashish. Probablemente los africanos fueron los primeros en perfeccionar las técnicas para fumar con perfección: la pipa de agua o hooka tuvo su origen en esta parte del mundo.

La marihuana no tuvo gran popularidad entre la masa de los europeos hasta la década pasada, cuando se convirtió en un fenómeno en Estados Unidos, y aún ahora su popularidad es menor que la que tiene en Norteamérica. La excepción puede estar representada por Inglaterra, donde el gran sector de población hindú parece tener tanta influencia como la cultura popular norteamericana.

Sin embargo, fué en Europa donde por vez primera se asoció a la marihuana con el sector bohemio, con escritores, pintores, etc. Y los principales relatos escritos en prosa que recibimos en América sobre las posibilidades psicodélicas de la droga partieron del célebre Club Hashish que funcionó en París durante el siglo diecinueve.

Poco se sabe sobre la lucha contra la droga antes de que realizaron contra ella, los misioneros cristianos en la India durante el siglo diecinueve. Para los misioneros cristianos, la marihuana era el diablo mismo. A diferencia de los ascetas hindúes que a-

firmaban que la droga los conducía a Dios.

Hay pruebas de oposición a la droga durante el siglo trece, en algunas naciones árabes, pero los registros históricos demuestran que los filósofos árabes se oponían al abuso y al consumo excesivo de la droga, pero no específicamente a que se le consumiera.

Cuando los europeos colonizaron este continente, la marihuana que trajeron y plantaron no tenía más propósito que la producción de cáñamo, que en aquella época era un producto de suma importancia para la navegación. Durante más de un siglo, el cáñamo floreció en las colonias del Sur de Estados Unidos hasta que fué reemplazado lentamente por los cultivos de algodón y tabaco.

La Cannabis sativa tiene una larga historia de su uso como fuente de fibra textil, como droga en ceremonias religiosas de algunas tribus, y como medicina, particularmente en la India.

En el siglo XIX la marihuana fué ampliamente recetada para varios trastornos y algunas enfermedades, tales como fatiga, reumatismo, asma, delirium tremens, migrañas y dolores relacionados con la menstruación. Pero su uso decayó por la introducción a la terapéutica de hipnóticos sintéticos y analgésicos, y permaneció en la Farmacopea americana hasta 1937.

De cualquier forma, a través de la historia el principal interés en la marihuana ha sido por sus propiedades como un agente para provocar euforía. Algunos dicen que el nombre de marihuana deriva de la palabra portuguesa "mariguango", que quiere decir intoxicante.

Los preparados de la droga vienen en tres grados, identificados por nombres hindúes. El más barato y menos potente se llama bhang, y se deriva de las partes altas de la planta que tienen bajo contenido de resinas. La mayor parte de la marihuana utilizada en los Estados Unidos es de este grado; al bhang hindú le sigue el Ganja que comparado con el primero, hace una diferencia como el de la cerveza al whiskey escocés. El tercer grado de la droga, se llama Charas y es hecho de pura resina, solo esta preparación de la droga es llamada Hashish; la suposición general de que el término Hashish se refiere a todas las variedades de la droga es completamente incorrecta. Charas o Hashish, es de cinco a ocho veces más potente en efectos que la marihuana.

C A P I T U L O I I

" CLASIFICACION Y CARACTERISTICAS BOTANICAS "

La marihuana pertenece a la familia de las MORACEAS (MORACEAE). Dicha familia está compuesta por hierbas, arbustos o árboles, caracterizados por contener un zumo laticífero en su mayoría. Semajante zumo se encuentra en tubos laticíferos que penetran por toda la planta o que están limitados a las regiones fibrovasculares, como ocurre en varias especies de "Ficus". Las hojas son alternas, sencillas, raramente opuestas, con borde dentado y estípulas caducas. Las flores son pequeñas, monoicas o dioicas, solitarias o frecuentemente en cabezuelas o en receptáculos planos o globosos y de colores variados. El fruto puede ser un aquenio encerrado por el perianto, una nuez o una drupa.

SINONIMOS: Cáñamo indiano, cáñamo indio, cáñamo de la India, haschisch, bhang, gauja, guaza, gunjhá; marihuana, marijuana, Juanita, Doña Juanita (México), Hanf (aleman), Chanvre (francés), Cannabis (inglés), Cannabis indica, guaza, ganjah, hashish, indian hemp, marihuana, Canhamo da India (Portugues), Canhamo da Oriente, fumo da Angola, pango, diamba, liamba.

ORIGEN BOTANICO.- Cannabis sativa Linné.

PARTES USADAS.- Las sumidades floridas de las plantas pistiladas, secas.

LIMITE DE IMPUREZAS.- 10% de sus respectivos frutos, grandes hojas, tallos de más de 3 mm

de diámetro y no más de 2% de materia orgánica extraña.

GENIZAS.- No más de 5% de genizas insolubles en ácidos.

HABITAT.- Asia, Cultivado en los Estados Unidos, Africa, India, Europa, México y Brasil.

Planta.- Planta herbácea alta, anual, dioica, áspera, crece en forma silvestre o en tierras cultivadas. El tallo es angular, pudiendo alcanzar una altura de 4.5 m y lleva numerosas hojas compuestas y palmeadas. Los foliolos son lanceolado-lineales, serrados y en número de 5 a 7 . Las flores son verdosas y se encuentran en panochas axilares (estaminadas) o en amentos (pistiladas). La porción ovárica de las flores pistiladas es unilocular y contiene un óvulo péndulo que forma con la pared del ovario, después de madurar, un pequeño aquenio glandular.

La Cannabis sativa se cultiva en lugares templados. Para la explotación de sus sumidades se cultiva intensamente en lugares tropicales y templados. Sus hojas y sus ramas jóvenes, una vez desecadas, constituyen la droga denominada en la India " bhang " ; su resina se recolecta aparte frotando las sumidades floridas entre las manos, restregando la materia resinosa sobre una estera o sobre un lienzo, de donde se recoge y se envía al comercio desde la India bajo los nombres de " Charas o Churras". El charas se utiliza como ingrediente de diversas mezclas para

fumar con variados contenidos. Las sumidades floridas secas constituyen el "gunjhá, gauja o guaza". Diversas variedades de cáñamo se han encontrado en el mercado, que toman sus nombres según los lugares en que crecen las plantas. De todas ellas, las variedades más importantes son la de la India, la americana y la africana.

El cáñamo indiano verdadero se obtiene de las plantas que crecen en varios distritos de la India, principalmente al norte de Calcuta y al este de Bombay. Allí, las plantas se cultivan en hileras, recogiendo la droga tan pronto como las sumidades floridas de las plantas femeninas han adquirido un color, parduzco. Entonces se cortan las sumidades, se sacuden los frutos, se dejan marchitar y se someten a un proceso de enrollamiento y de aplastamiento por pisoteo, con el fin de hacer que la materia resinosa se traslade de los tallos a las inflorescencias. Se conocen dos suertes de cáñamo indio: 1) redondo y 2) plano. El redondo, que se suele llamar "guaza" o "gunhá de Bengala", se prepara en las proximidades de Calcuta enrollando entre las manos las sumidades marchitas hasta obtener masas resinosas cilíndricas o redondeadas. Esta suerte denominada plana, que se llama "guaza de Bombay" o "gauja plano", es producida cerca de la ciudad de Ahmednagar, en la India. Se amasa pisoteando las sumidades hasta comprimirlas en una forma aplastada. El color es pardo verdoso. La principal fuente de abastecimiento comercial de la droga cultivada en la India es Bombay, importándose a los Estados Unidos embalada en cajones.

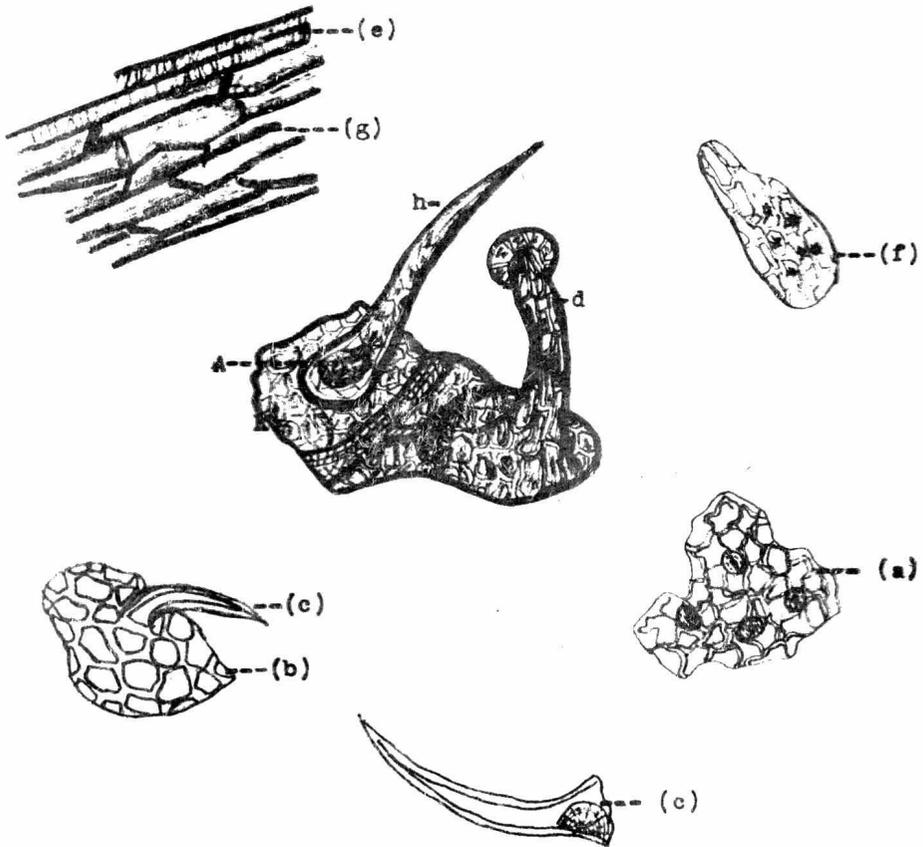
El cáñamo americano o "Cannabis Americana" representa la variedad que se usa sobre todo en los Estados Unidos actualmente

y es producida por plantas de *Cannabis sativa* cultivadas en varios lugares de los Estados Unidos. Se presenta en el mercado en forma de segmentos rotos de las inflorescencias y de hojas más o menos arrugadas y rotas, con color variable, desde verde hasta pardo verdoso y pardo claro (en los ejemplares viejos). Es menos resinosa que la variedad de la India. Los abastecimientos comerciales de esa droga proceden de la dos Carolinas, Illinois, Indiana, New York, Wisconsin, Kentucky, Texas y Missouri. Se embala en costales.

El cañamo africano, obtenido de las plantas de *Cannabis sativa* que crecen cerca de las costas oriental y occidental y en las regiones centrales regadas por los ríos Congo y Zambeze, llegan al comercio en forma de hojas partidas y sumidades floridas rotas, de un color pardo verdoso, y se embalan en sacos, principalmente desde Zanzíbar.

DESCRIPCION.- Además de los caracteres previamente mencionados para las diversas variedades comerciales, la droga presenta estos otros caracteres:

Los tallos se hallaban longitudinalmente asurcados, con un diámetro inferior a 3 mm, son pubescentes y tienen un color pardo claro o amarillo verdoso oscuro. Los tallos cortos (ramas) llevan brácteas foliáceas y flores pistiladas, algunas de las cuales son substituidas por frutos. Las hojas son palmeadas y compuestas, teniendo de 5 a 7 foliolos que, cuando se mojan con agua y se extienden, aparecen lanceolado-lineales, con ápice acuminado y borde groseramente aserrado. Las hojas de las brácteas son aovadolanceoladas, pubescentes, encerrando cada una de ellas una o dos flores pistiladas, o frutos más o menos desarrollados. El caliz es de co-



Cannabis sativa. Bráctea vista de frente. K, epidermis externa con un pelo glandular (d) y un pelo no glandular unicelular (h), este último conteniendo un cistolito (A).

Cannabis sativa pulverizada. (a) Epidermis inferior de la hoja; (b) epidermis superior de la hoja; (c) Tricomas con cistolitos; (e) vasos en espiral; (g) Tejido liberiano; (f) parénquima con minúsculas drusas cristalinas.

lor verde oliva o pardo amarillento, pubescente y un poco doblado alrededor del ovario o del fruto. El ovario es unilocular y contiene un solo óvulo campilotropo. Adheridos a él se encuentran dos estilos flexibles y pubescentes. El fruto es de color verde claro o pardo pálido, de forma elipsoidal ancha, un poco aplastado, hasta de 5 mm de longitud y finamente arrugado o moteado. El olor es aromático agradable. El sabor es ardiente y resinoso.

HISTOLOGIA.- Las sumidades floridas comprimidas y aglutinadas se preparan para su examen microscópico mojándolas primero en alcohol concentrado que disuelve una parte de la resina y después en agua. Esto permite separar las hojas pequeñas, las brácteas, las ramas, las flores y los frutos. Las hojas, las brácteas y las ramas pueden seccionarse y montarse en el seno de alcohol, agua o solución de hidrato de cloral.

Los principales elementos de diagnósticos son los tricomas no glandulares, rígidos, curvados, unicelulares, con un ápice puntiagudo y muy flexible, cada uno de ellos con un cistolito en su región básica ensanchada (pelos cistolíticos); drusas de oxalato de calcio hasta de 5 a 30 micras de diámetro, masas resinosas y pelos de brácteas de tipo glandular, cada uno de ellos con un tallo multicelular, largo y en forma de lengua, y una cabeza globosa constituida por 8 a 16 células que contienen resina y aceite.

DROGA PULVERIZADA.- Color aceituna claro o pardo oliva mediano. Fragmentos de epidermis inferior de las hojas con paredes verticales onduladas y estomas ovalados, de epidermis superior con paredes verticales rectas y sin estomas; numerosos pelos no glandulares, unicelulares, curvados con un ápice puntiagudo y muy flexi-

ble y una base ensanchada que contiene generalmente un cistolito; pelos glandulares de dos clases, unos de ellos con tallo unicelular corto y otros con tallos largos multicelulares en forma de lengua, con la cabeza globosa y formados por 8 a 16 células, fragmentos de brácteas y de hojas con vasos laticíferos de color pardo rojizo o naranja amarillento, fragmentos de resina; numerosas rosetas de oxalato de calcio con un diámetro de 5 a 30 micras, e hileras de tráqueas espirales y floema; fragmentos de frutos, cuando los hay, con células pétreas en empalizada que tienen paredes muy gruesas, finamente punteadas y de color pardo amarillento, y cavidades pequeñas; fragmentos de endospermo y embrión de semillas con numerosos glóbulos de aceite y granos de aleurona, estos últimos hasta de 10 micras de diámetro.

COMPONENTES.- Hasta 20% de una resina amorfa, de color pardo denominada cannabina o cannabinona, que contiene una sustancia tóxica, oleosa y rojiza de la que se aíslan el cannabinol y el cannabidiol; tetrahidrocannabinol, sustancia muy activa; aceite volátil que contiene terpenos y un sesquiterpeno llamado "cannabineno"; colina, carbonato de calcio y oxalato de calcio. Se supone que la marihuana contiene un fermento del grupo de las oxidasas que parece oxidar al cannabinol produciendo una alteración gradual de la droga. Si ésta se humedece con alcohol y se sella en recipientes herméticamente cerrados, mejoran mucho sus condiciones de conservación y se impide la alteración.

ACCION Y USOS.- Estimulante cerebral, analgésico, narcótico, productor de delirio. Empleada como sedante en los dolores de cabeza, en las neuralgias, en la histeria, en los retortijones de las

diarreas estivales, en la tos espasmódica y en preparados para combatir los desordenes intestinales. La marihuana actúa sobre el sistema nervioso central, especialmente sobre los centros psíquicos superiores, produciendo una gran excitación mental y un gran regocijo. En grandes dosis ocasiona delirio con alucinaciones seguidas de sueño interrumpido por visiones, debilidad marcada y depresión mental.

DOSIS.- 0.1 gr

PREPARADOS.- (No oficiales).- Extracto de cáñamo indio (Extractum Cannabis), 0.015 g ; Extracto fluido de Cáñamo indio (Fluidextractum Cannabis), 0.11 cm³.

El porcentaje de resina de las sumidades floridas pistiladas de Cannabis sativa disminuye sensiblemente cuando las plantas crecen en climas más templados. Así el cáñamo de la India da 20% ó más de resina; el de México 15% ó menos; el de Kentucky 8% ó menos y el de Wisconsin 6% ó menos. Los principios activos se encuentran, en la resina, en la misma o en la menor proporción indicada. Las hojas de Cáñamo contienen un pequeño porcentaje de resina.

El cáñamo de la India se prepara cuidadosamente solo a partir de las cabezuelas florales femeninas y contiene relativamente pocas hojas, pero el mexicano y el americano consisten en toda la porción superior del tallo de las plantas pistiladas. El cáñamo de la India puede tener una actividad diez veces mayor que

el cáñamo americano de mala calidad.

La U.S.P. reconoció al cáñamo en una monografía especial en las revisiones de 1870 a 1880, pero más tarde ésta se suprimió debido a la mala calidad de la droga. Durante la primera guerra mundial dejó de importarse el cáñamo de la India, y con caracter provisional se permitió la inclusión del cáñamo americano en la U.S.P. de 1916 pero permaneció en ella hasta 1942.

Las raras sensaciones que produce en el hombre el empleo incontrolado del cáñamo se obtienen inhalando el humo del cáñamo; de esta manera la absorción es más rápida, aunque la dosis es menor que por vía oral.

En los Estados Unidos la importación de cigarrillos de cáñamo mexicano (marihuana) comenzó hace varios decenios. Al aumentar la demanda de estos cigarrillos (reefers) y propagarse el hábito de fumarlos entre los estudiantes, las autoridades federales y estatales reprimieron su venta. Se prohibió la importación del cáñamo de la India y hasta se destruyeron grandes extensiones de cáñamo americano silvestre. Esta campaña todavía prosigue. La sustitución del excelente cáñamo de la India por drogas de baja calidad, sumada a la campaña contra la marihuana, hizo que se abandonara el empleo medicinal del cáñamo en los Estados Unidos.

Se cultiva mucho por sus fibras liberianas, el cáñamo, y por sus frutos, las semillas de cáñamo; estas últimas contienen alrededor de 20% de aceite fijo, que se obtiene por expresión y se usa en la fabricación de pinturas y jabones; la torta residual se emplea como alimento para el ganado bovino.

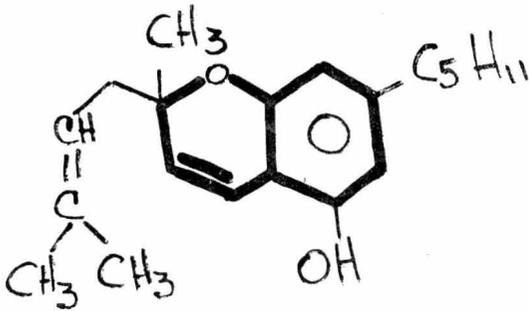
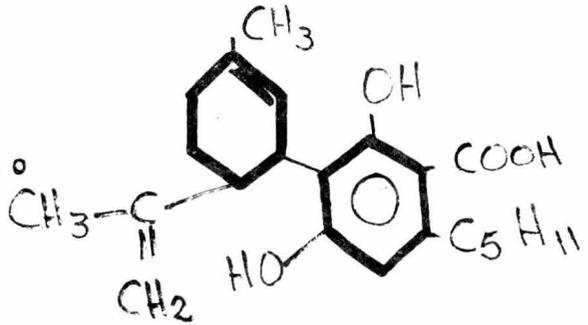
C A P I T U L O I I I

" PRINCIPIOS ACTIVOS DE LA CANNABIS "

La composición de la Cannabis es un poco compleja. Y solo recientemente mediante técnicas de separación ha sido posible aislar y elucidar la estructura y la configuración absoluta de los principios activos de la Cannabis.

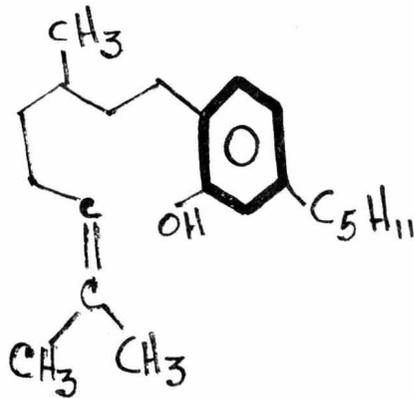
Los constituyentes de la Cannabis se dividen en dos grandes grupos: cannabinoídes, que contienen la mayor parte de los principios activos y los no-cannabinoídes que incluyen ceras, terpenos, aceites y trazas de otros materiales identificados y no identificados. También los materiales no cannabinoídes, 23 monoterpenos, los constituyentes volátiles de la marihuana fresca, han sido identificados recientemente por el método de cromatografía de gases. Otros materiales no-cannabinoídes identificados, tales como alcaloides y bases nitrogenadas han sido encontrados en pequeñas cantidades en la planta; que su importancia en términos de efecto total de la marihuana esperan a ser resueltos. Por varios años una mezcla de isómeros de tetrahidrocannabinoles no-identificados se suponía que era la responsable de la actividad de la Cannabis. Y no fué hasta 1964 en el aislamiento y estructura del constituyente activo de la Cannabis, el delta-9-tetrahidrocannabinol, fué descrito por Gaoni y Mechoulam. En una reciente publicación, estos autores revisan completamente los detalles de su trabajo de aislamiento y determinación de las estructuras del delta-9-tetrahidrocannabinol (el mayor

ACIDO
CANNABIDIOLICO



CANNABICROMENO

CANNABIGEROL



componente activo de la marihuana) y otros tres cannabinoides menores: cannabigerol, cannabicromeno, cannabinol (CBN); el segundo grupo está representado por tetrahidrocannabinoles y el primero por CBN.

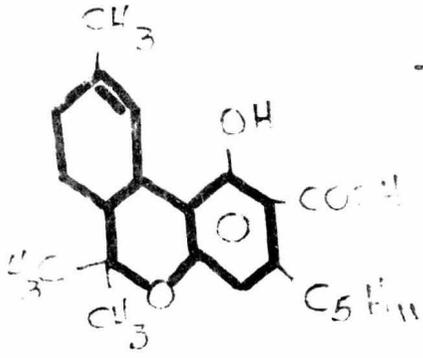
COMPOSICION DEL HASHISH EN ALGUNOS CANNABINOIDES NATURALES
(FORCENTAGES ENCONTRADOS EN VARIAS MUESTRAS)

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| Cannabidiol..... | 3.74 |
| Delta-9-tetrahydrocannabinol..... | 3.30 |
| Cannabinol..... | 1.30 |
| Cannabigerol..... | 0.30 |
| Cannabicromeno..... | 0.19 |
| Cannabicyclol..... | 0.11 |
| Delta-8-THC | No detectado |

Hasta 1963, el único cannabinol con una composición completamente conocida fué el CBN. Está presente en el hashish en cantidades de aproximadamente el 1%. Parece que con el aumento de edad de la planta el delta-9-THC se convierte en CBN.

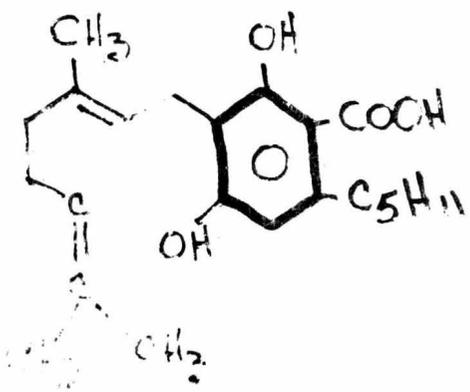
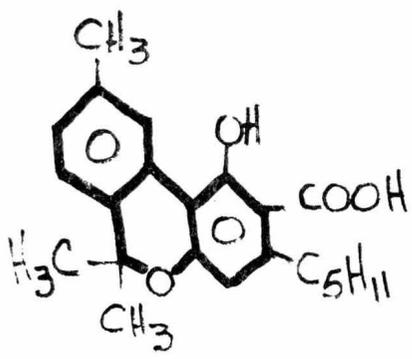
Recientemente nuevos constituyentes del hashish han sido identificados y encontrados en cantidades apreciables en varias muestras de hashishi de Este (Pakistán). Estos compuestos son tetrahidrocannabivarina, cannabidivarina y cannabivarina. Estos compuestos varían en comparación con el delta-9-THC en potencia y esto depende de la muestra de hashish encontrada.

NOMENCLATURA.- Añadiendo a la complejidad de la química de la marihuana, dos nomenclaturas diferentes se presenta frecuente-



ACIDO Δ⁹-TRANS
TETRAHIDROCANNABINOLICO

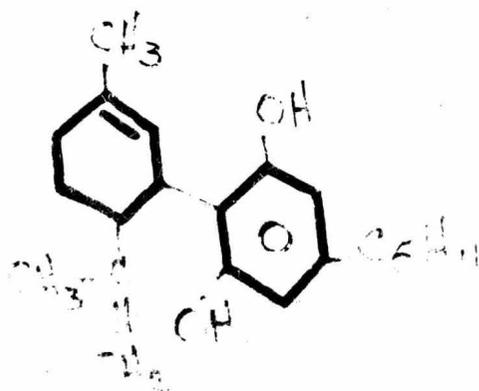
ACIDO
CANNABINOICO

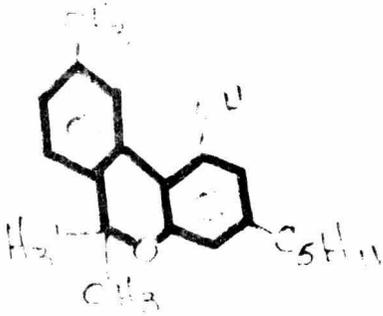


ACIDO
CANNABIGEROLICO

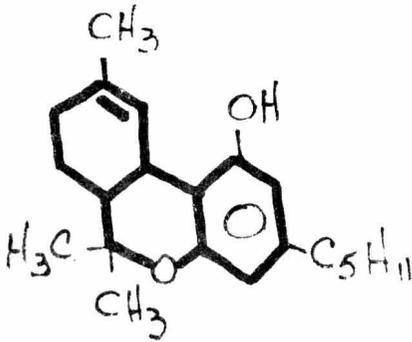
mente por varios investigadores, basadas en el dicloropirano y la numeración de los monoterpenos. Dependiendo del que se usaba, el mayor componente activo de la marihuana por ejemplo, es llamado Delta-9-THC ó Delta-1-THC. Y así según nuevos metabolitos y cannabinoides son descubiertos, el problema viene a ser extremadamente complejo. Sin embargo existe la esperanza de una solución cercana y de que una nomenclatura universal sea adoptada. En un reciente Symposium acerca de la Cannabis (Octubre 25-28, 1971) en Suecia, se adoptó una solución firmada por los mejores científicos, los cuales se comprometieron en el estudio de la marihuana. Dicho escrito fué mandado al presidente de la IUPAC para que se haga una decisión final en la nomenclatura universal que debe ser adoptada.

CANNABIDIOL

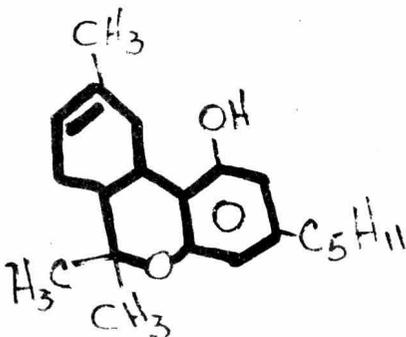




CANNABINOL



Δ^1 -TRANS-TETRAHIDRO
CANNABINOL



Δ^6 -TRANS-TETRAHIDRO
CANNABINOL

C A P I T U L O I V

METODOLOGIA USADA EN LAS PRUEBAS DE CANNABINOIDES.

En vista del gran número de compuestos químicos encontrados en la *Cannabis sativa*, ha sido necesario el desarrollo de métodos más específicos para cuantificar este tipo de compuestos y probar su actividad fisiológica.

a). BIOENSAYOS:

Son más cualitativos o semicualitativos estos métodos. Originalmente dos bioensayos eran usados: el reflejo corneo del conejo, prueba desarrollada por Bayer y la prueba de ataxia en el perro. Más recientemente, Paton desarrolló una prueba de catalepsia en el ratón y Truitt ha desarrollado serie de pruebas de conducta que pueden ser usadas como experimentos modelos de los efectos de la marihuana. De cualquier forma, algunas de estas pruebas requieren grandes cantidades de compuestos que producen deficiencias neurológicas. Las pruebas semicuantitativas desarrolladas en monos por Edery y Mecholulan han sido usadas para estudiar la actividad de los cannabinoides.

b). Métodos Analíticos:

Antes de considerar los procedimientos analíticos es importante discutir los métodos para preparar las muestras para el análisis.

b.1) PREPARACION DE LOS EXTRACTOS:

Los principales métodos para preparar los extractos de cannabis son:

los solventes escogidos para su extracción. Sin embargo el éter ha sido usado recientemente para extraer algunos de los metabolitos más polares.

b.2) METODOS ANALITICOS.

Colorimetría, como la prueba de Duquenois-Levine y la prueba de Beam han sido rutinariamente usadas en las pasadas décadas por los químicos para una identificación cualitativa de la marihuana. Beam tiene la ventaja ligeramente; ya que su método es más específico en dos plantas (Rosemary y Salvia), dando resultados ligeramente positivos en pruebas sobre 200 plantas y compuestos químicos. Pero las desventajas de esta prueba es la escasez de sensibilidad y el hecho de que solo cuantea cannabidiol y no da reacción positiva al Delta-9-THC. La prueba de Duquenois es más sensible que la prueba de Beam, pero también puede dar resultados falsos. El peligro que puede ocasionar cualquier tipo de resultados falsos en pruebas colorimétricas y microscópicas ha sido explicado por Fochtman y colaboradores. Este investigador encontró que productos como el café y otras especies pueden interferir con las pruebas químicas tales como las de Duchenois-Levine. Recomendán que para mejor identificación es preferible el empleo de cromatografía en capa delgada (TLC) o cromatografía gas-líquido. Entonces, para incrementar la exactitud, se ha aceptado que las pruebas colorimétricas pueden ser usadas en combinación con las dos cromatografías antes descritas para una evaluación cuantitativa de los cannabinoides.

Las identificaciones microscópicas deben de ser realizadas por personal especializado ya que numerosas plantas, fácilmente son confundidas con la marihuana por una aparente similitud microscópica. Por muchos años, la cromatografía en papel ha sido el método escogido para determinar las concentraciones relativas de los diferentes cannabinoides en la marihuana. Este método ha sido reemplazado por la versatilidad de la cromatografía en capa fina y la cromatografía gas-líquido.

En muchas de las publicaciones recientes, Fast Blue B (Naphtanil diazo azul B0) ha sido usado como reactivo para el revelado de los diferentes cannabinoides en la cromatografía en capa fina. Las técnicas de cromatografía en capa fina pueden ser divididas en tres sistemas. Un sistema emplea placas de sílica gel impregnada con dimetilformamidas y ciclohexano; ha sido para analizar extractos de plantas y para determinar metabolitos de cannabis en la orina. Otro emplea sílica gel-nitrato de plata para determinar los distintos cannabinoides en los extractos de las plantas. Muchos y muy diferentes solventes son usados, pero el benceno parece que da los mejores resultados. El límite de sensibilidad aparece del orden de 0.05 mg para cromatografía en capa fina usada con estas sustancias.

Finalmente, otros utilizan sílica gel y una mezcla de solventes. Mechoulam utiliza una mezcla de pentano y éter para determinar cannabinoides en extractos de plantas y Lemberger usa una mezcla de hexano y acetona para estudiar tetrahidrocannabinoles y sus metabolitos en suero humano, orina y heces.

b.3) CROMATOGRAFIA DE GASES:

Es ahora usada extensivamente para los extractos de cannabis, así como en la mayoría de los compuestos, donde se requiere una separación efectiva. Los análisis pueden ser hechos por la inyección de la alícuota apropiada (del extracto) directamente dentro del gas-cromatógrafo, donde se determina los constituyentes y los tiempos de retención. La combinación directa de cromatografía de gases y la espectrografía infraroja y espectrómetros de masas y una combinación indirecta de cromatografía en papel y cromatografía en capa delgada han sido usadas en la identificación de los componentes de la marihuana. La dificultad encontrada, en el uso solamente de la cromatografía de gases, (para la identificación de muestras) es que solo el parámetro de un compuesto en su tiempo de retención es determinado. Otra dificultad, es que los ácidos carboxílicos de los cannabinoides presentes en la planta fresca, son automáticamente descompuestos a la temperatura a la que trabaja el cromatógrafo y esto no da ningún resultado. Por estas razones Paris, usando densímetros después de utilizar la cromatografía en capa fina, ha desarrollado una nueva prueba para el cuanteo de cannabinoides, especialmente los ácidos. Los problemas con la cromatografía de gases pueden ser al menos parcialmente resueltos mediante la formación de derivados, tales como el metilado, fluoroacetado, etc.

La formación de derivados trifluoroacético, tricloroacético y fluorobutírico del THC o de unos de sus metabolitos permite el uso del incremento de sensibilidad de un agente secuestrante de

el tiempo y facilita la identificación con la muestra de referencia.

Un nuevo método, es el de cromatografía centrífuga, que nos provee de un rápido análisis cualitativo de componentes en los extractos de marihuana y Hashish y una prueba valiable de cuantificaciones de cannabinoides en orina de los fumadores de marihuana.

No está muy lejos la posibilidad de identificar y cuantificar cannabinoides en material biológico humano, excepto por el uso de material radioactivamente marcado y midiendo la radioactividad. Para evitar la administración de radioactividad a los humanos, se ha estado haciendo uso del análisis fluoroscópico para la determinación de THC haciendo derivados altamente fluoroscópicos. Desafortunadamente estos métodos no son los suficientemente sensitivos para detectar pequeñas cantidades de cannabinoides en el plasma de fumadores de marihuana.

Otro método que está siendo empleado por varios laboratoristas es el desarrollo de un ensayo inmunológico para la detección de marihuana en los fluidos biológicos. Los anticuerpos generados por el azo derivado del Delta-9-THC se ha visto que reacciona con el Delta-9-THC nativo. La mediación fluoroscópica de los anticuerpos unidos a nuestra sustancia en cuestión nos provee una medida cuantitativa para establecer curvas standard en soluciones no acuosas. Es probable que el inmunoen ensayo trabaje correctamente mientras se establece a la perfección. Y la pregunta persiste: será el método lo suficientemente discriminativo entre ca-

nnabinoides y otros metabolitos o será solamente una prueba para una rápida detección que es necesario completar con una cromatografía de gases para obtener una determinación entre los diferentes cannabinoides.

C A P I T U L O V

" ESTUDIO FARMACOLOGICO COMPARATIVO CON RESPECTO
A OTRO TIPO DE DROGAS "

Las sustancias psicotrópicas para su estudio se han dividido en : 1.- Depresores o Psicolépticos

2.- Estimulantes o Psicoanalépticos

3.- Alucinógenos o Psicodislépticos.

Dentro del primer grupo (DEPRESORES) se encuentran drogas del tipo de la Heroína, la Morfina, Metadona, Codeína, Barbitúricos, Cementos, Gomas, líquidos limpiadores, aerosoles etc. Por lo general este grupo de drogas producen alta tolerancia, así como dependencia física y psicológica; pierden el apetito y el impulso sexual. Síndrome de abstinencia, la sobredosis puede producir coma y la muerte por insuficiencia respiratoria. En el caso de los cementos, gomas, líquidos limpiadores, aerosoles etc puede causarles daño hepático renal o en la médula ósea; se han reportado casos con daño cromosómico y cerebral.

En el segundo grupo (ESTIMULANTES) tenemos a las anfetaminas, cocaína etc. Las anfetaminas dan la sensación de fuerza produciendo excitación, además los sentimientos de iniciativa se aumentan. La hiporexia y el insomnio son clásicos en este grupo. Producen gran tolerancia, llevando a episodios psicóticos y a la dependencia psicológica. En el caso de la cocaína se producen alucinaciones de carácter placentero, euforia, sensación de gran fuerza

mental y muscular. Produce dependencia psicológica más no física. La hiporexia, náuseas, insomnio, así como reacciones paranoides son síntomas que pueden presentarse.

Con respecto al último grupo (ALUCINOGENOS) trataré de explicar a cada uno de ellos con mayor amplitud.

En este grupo se encuentran: La marihuana, el LSD, la Psilocibina, la Mescalina, el DMT y el DOM.

MARIHUANA.-

Modismo o sobrenombre: Mota, verde, hierba, etc.

Nombre genérico o químico: Cannabis sativa (El elemento activo es el tetrahidrocannabinol)

Modo de empleo: Fumada, por vía oral y por vía parenteral.

Duración de la acción: 1-5 horas

Efectos de corta duración: Sensación de mayor conciencia, euforia, distorsión del espacio y del tiempo, aumento del apetito, especialmente por dulces, amnesia transitoria en memoria anterógrada, en algunas ocasiones el abuso puede producir síntomas paranoides. Disminución de las inhibiciones.

Efectos de larga duración: El abuso puede producir congestión de la Conjuntiva, y dependencia psicológica. Algunos países como India, Vietnam, etc han reportado casos de psicosis o bien puede servir como disparador de epi-

sodios esquizofrénicos.

Como reconocer al usuario: Cuando no hay signos físicos de intoxicación existe tendencia a hablar en exceso (verborrea), euforia o a reír sin causa que lo motive o sin estímulo; hay olor a cáñamo quemado o petate quemado tanto en el aliento como en las pertenencias del sujeto, así como en el medio ambiente. El individuo tiene los ojos inyectados.

Tratamiento: En la mayoría de los casos no es necesario ningún tratamiento; en caso de ansiedad o de síntomas paranoides, debe consultarse al psiquiatra y el dirá si se le administra o no clorpromacina.

L S D.-

Otros nombres con que es conocido: Acido, azucar, Gran "D", Cubos, etc.

Nombre genérico o químico: Dietilamida del ácido d-lisérgico.

Modo de empleo: Por vía oral (en tabletas, cápsulas o soluciones)

Duración de la acción: 10-12 horas

Efectos de corta duración: Sugestibilidad, fragmentación del "yo", intensificación y distorsión de las percepciones sensoriales, especialmente de las visuales e inclusive alucinaciones.

Efectos de larga duración: Posibilidad de daño a nivel cromosómico.

| Tipo de droga | Usos médicos | Dependencia | | Tolerancia |
|---------------|--|-------------|------|------------|
| | | Fis. | Psi. | |
| Mescalina | Ninguno | Si | Si | Si |
| Palloccibina | Ninguno | No | Si | Si |
| Cocaína | Anestésico | No | Si | No |
| Anfetaminas | Narcolépticos y trastornos de conducta | No | Si | Si |
| Alcohol | Antiséptico | Si | Si | Si |
| Marihuana | Ninguno en medicina moderna | No | Si | No |
| Opio | Calmante | Si | Si | Si |
| Heroína | Calmante | Si | Si | Si |
| Morfina | Calmante | Si | Si | Si |
| LSD | Ninguno | No | Si | Si |
| Codeína | Calmante | Si | Si | Si |

Pueden intensificarse las tendencias psicóticas latentes o llevar a la ansiedad, al pánico, y/o al suicidio. Temor a perder la razón.

Como reconocer al usuario: Afirmar "tocar" , "oir" o "ver" los colores y los sonidos. Divagación del lenguaje y dilatación pupilar.

Tratamiento: Dada la sugestibilidad del sujeto, debe hablarse al paciente para regresarle de su "viaje" , haciendo hincapié en que no está perdiendo la razón y que las sensaciones que sufre son pasajeras. Debe consultarse al psiquiatra, el cual lo pondrá a tratamiento con Clorpromacina y/o barbitúricos según sea el caso.

PSILOCIBINA.-

Otros nombres con que es conocido: Hongos, etc.

Nombre genérico o químico: 3(2 dimetilamino)etil indol 4 ol dihidrógeno fosfato.

Modo de empleo: oral

Duración de la acción: 6-8 horas

Efectos de corta duración: Relajación muscular, náuseas, y cefalea seguida de alucinaciones visuales y auditivas.

Efectos de larga duración: Desconocidos.

Como reconocer al usuario: Mismos síntomas del LSD

Tratamiento: Mismo que el del LSD.

MEZCALINA.-

Otros nombres con que es conocido: Cactus, peyote, Peyotl, botones
de mezcal.

Nombre genérico o químico: 3,4,5 trimetoxifeniletamina (alcaloi-
de derivado de los botones del cactus del
peyote).

Modo de empleo: oral

Duración de la acción: 8-12 horas

Efectos de corta duración: Similares efectos del LSD. Puede acom-
pañarse de náusea o vómito, temblores,
sudoración. Dosis excesivas producen sín-
tomas similares a los de intoxicación
por anfetaminas. Episodio agudo puede
tener semejanza con un episodio esqui-
zofrénico. Visiones de colores. Estimula-
ción alfa adrenergica. Antagoniza la
Serotonina.

Como reconocer al usuario: Mismos síntomas del LSD

Tratamiento: Mismo que el del LSD.

DMT .-

Otros nombres con que es conocido: "Para el hombre de negocios"
"ejecutivo"

Nombre genérico o químico: dimetil triptamina

Modo de empleo: Fumado o inyectado

Duración de la acción: 40-50 minutos

Efectos de corta duración: Los efectos al fumarse son leves. Por

vía intravenosa es sumamente peligroso; puede producir shock. Excitación, hilaridad.

Efectos de larga duración: Desconocidos.

Como reconocer al usuario: Mismos síntomas del LSD.

Tratamiento: Mismo que el del LSD.

DOM .-

Otro nombre con que es conocido: STP (Serenidad, Tranquilidad, y Paz)

Nombre genérico o Químico: 2,5-dimetoxi 4 metil anfetamina.

Modo de empleo: Oral

Duración de la acción: Con dosis de 10-15 mg su efecto dura de 2 a 3 días.

Efectos de corta duración: Semejante al LSD con dosis menores a los 10 mg .Dosis mayores producen confusión de identidad, desorientación, temblores y reacciones psicóticas.

Efectos de larga duración: Desconocidos.

Como reconocer al usuario: Mismos síntomas del LSD

Tratamiento: Mismo que el del LSD.

INVESTIGACIONES PRECLINICAS EN ANIMALES.

La mayor parte de la información de las acciones farmacológicas de la marihuana se obtuvieron en experiencias en animales y en el hombre; se refiere a los efectos sobre la conducta. Los extractos de Cannabis que fueron administrados, fueron de potencia desconocida y se administraron en cantidades arbitrarias. Esto hace extremadamente difícil interpretar la investigación en animales hasta 1964 cuando el principio activo de la marihuana, el Delta-9-THC, fué aislado. Con la posibilidad de obtener compuestos puros y de composición definida y dosificaciones también conocidas, los reportes neurofisiológicos y bioquímicos, así como los efectos de la Cannabis sobre la conducta aparecen ahora rápidamente. Durante los últimos dos años un número apreciable de literatura y de reportes, symposiums (tres en los Estados Unidos y tres en Europa) han sumariado considerablemente los efectos preclínicos de la Cannabis. La publicación de éstos trabajos es de gran importancia.

En el área de la toxicidad, los estudios en animales muestran que el margen de seguridad entre dosis letales y dosis farmacológicamente activas de cannabinoides es amplia, y el Delta-9-THC y el Delta-8-THC pueden ser administrados con seguridad en el hombre para estudios clínicos.

Investigaciones del metabolismo de la marihuana en los animales muestran que los cannabinoides desaparecen muy rápidamente de la sangre y que los metabolitos formados permanecen

en el cuerpo por mucho tiempo. Un gran número de metabolitos han sido encontrados in vivo e in vitro, pero sus posibles efectos psicoactivos de la marihuana permanecen en investigación. Esto afortunadamente se ha completado con la síntesis de nuevos compuestos en el año de 1973, que han hecho posible obtener nuevos metabolitos para estudios controlados clínicos y preclínicos. Ahora es bien establecido que los efectos de los tetrahidrocannabinoles en el sistema nervioso central es bastante complejo y que estos compuestos muestran una mezcla de actividades estimulantes y depresoras.

Como los compuestos sintéticos del Delta-9-THC y del Delta-8-THC han venido a ser fácilmente conseguidos a través del NIMH (Programa de Investigación en drogas) los investigadores han podido conseguir cantidades apreciables de estos compuestos para estudiar los efectos crónicos y agudos de los tetrahidrocannabinoles. Estudios crónicos han demostrado que los diferentes patrones de conducta desarrollados después de una diaria administración de la misma dosis por un mes o más, y la tolerancia que se desarrolla rápidamente en algunos de estos efectos de los tetrahidrocannabinoles. Debería ser enfatizado que los niveles de las dosis empleadas en los animales (para probar los niveles de toxicidad) por ejemplo, son mucho más altas que las usadas por los humanos y que los métodos de administración pueden ser sustancialmente diferentes. Sin embargo pruebas preclínicas es el medio esencial para el entendimiento del mecanismo de acción de una droga para su desarrollo y uso que pueden fructificar en bien del ser humano.

SOLVENTES Y VIAS DE ADMINISTRACION.

Por su extrema insolubilidad en el agua la administración de cannabinoides puros en animales es muy difícil y requiere la adición de materiales que emulsionen, suspendan o solubilicen estos compuestos. Para que puedan tener efectos farmacológicos en el sujeto de prueba.

Investigaciones en el desarrollo de agentes adecuados para la administración de Cannabis en estudios crónicos fué llevado a cabo bajo contrato del NIMH. El estudio mostrado del mejor solvente para una administración oral (con una concentración de THC mayor del 1%) fué el aceite de ajonjolí. Soluciones almacenadas de THC en aceite de ajonjolí se encontraron estables por meses, y pudieron ser usadas directamente para una administración oral o mediante la formulación de soluciones inyectables. Emulsiones para vía parenteral, pueden hacerse emulsionando THC en varios agentes, tales como el aceite de ajonjolí, tween 80 en solución salina, polivinilpirrolidona, lípidos plasmáticos, suero bovino, albúmina.

Para evitar los efectos irritantes de los solventes orgánicos una suspensión en agua ha sido propuesta para la inyección intraperitoneal de Delta-9-THC. Sin embargo el compuesto precipita antes si entra en contacto con algún metal. Comparando en efecto agudo del Delta-9-THC en cuatro vehículos diferentes con el mismo fin farmacológico. Soffa y colaboradores, concluyeron que la absorción en la cavidad peritoneal depende del solvente usado, y que una suspensión de propilenglicol al 10% y 1% de Tween 80 en solu-

ción salina o en suero bovino o aún en albúmina parecían ser los mejores vehículos en lo que a absorción respecta.

La vía de administración, ha venido a ser la principal en la determinación de la cantidad de cannabinoides absorbidos y sus efectos. Para estudios crónicos, la vía oral parece ser la más indicada. Pero esto no quiere decir que sea la única vía de autoadministración de la marihuana en el hombre. Las comparaciones cuantitativas en estudios de administración oral y en forma de inhalaciones son significativas. Inclusive para los estudios en algunos primates, la droga puede ser administrada por inhalación, pero no es un camino conveniente para administrar marihuana en forma crónica. Además las pruebas cuantitativas han demostrado la ausencia de cannabinoides en sangre y plasma en los fumadores crónicos.

Las vías subcutánea e intraperitoneal deberían ser evitadas en estudios crónicos. Aunque los efectos de conducta y farmacológicos pueden ser medidos después de la inyección subcutánea o intraperitoneal de relativamente grandes dosis, estudios autoradiográficos han mostrado que el Delta-9-THC marcado radioactivamente permanece en la cavidad abdominal, con una pequeña absorción y distribución hacia otros tejidos tales como el sistema nervioso central, mientras que la misma dosis administrada intravenosamente o por inhalación eran distribuidas hacia todo el cuerpo. En otros estudios, la administración intraperitoneal durante 30 días, provocaba peritonitis, lesiones y abscesos en el músculo. En el mismo estudio, ratas tratadas por vía oral no mostraban estos

cambios. Una dosis parecida, provocaba irritación dérmica e inclusive granuloma en conejos, después de 30 días de administración diaria del Delta-9-THC por vía subcutánea.

ESTUDIOS DE TOXICIDAD

TOXICIDAD AGUDA.

La disponibilidad de suficientes cantidades de Delta-9-THC y del Delta-8-THC y extractos de marihuana de composición conocida han permitido estudios sistemáticos de la toxicidad aguda y crónica de la marihuana y de cannabinoles sintéticos. Estos nuevos estudios han confirmado previamente reportes ya descritos, que dosis sencillas de cannabinoles administrados a varias especies animales por vía oral o intraperitoneal no causan la muerte. Esta dosis era de 525 mg/Kg en perros y de 1,050 mg/Kg en monos.

La comparación de la toxicidad aguda de Delta-9-THC en roedores (ratones y ratas) por tres diferentes vías de administración, probó que el Delta-9-THC era de 20 a 30 veces más tóxico cuando era administrado intravenosamente, que cuando su administración era oral. La dosis letal en el 50% de los animales era de 20-40 mg/Kg para la vía intravenosa, 400 mg/Kg para vía intraperitoneal; y entre 700 a 1,400 mg/Kg para la vía oral; dependiendo esto de la especie y del sexo.

En otras especies (perros y monos), no fué posible obtener la Dosis letal 50. Pero la dosis letal mínima fué de 1 gr/Kg administrado oralmente. Cuando el estudio de comparación fué hecho con los tres compuestos (Delta-9-THC, Delta-8-THC y extracto) administrados oral o intravenosamente en tres especies (perros, ratas y monos), el Delta-9-THC era más potente que el Delta-8-

-THC. La muerte era bastante rápida (cinco minutos después de la administración de la dosis) después de una administración intravenosa, y tardaba entre 10 y 72 horas después de la administración, cuando estos eran dosificados oralmente. Por vía oral, el Delta-9-THC era más tóxico en las ratas hembras que en los machos. La respuesta de los animales después de una dosificación oral de los compuestos puros, y de los extractos de Cannabis, era bastante similar a aquella en los animales que eran sometidos a la inhalación. Estos signos incluían hipermovilidad, temblor muscular, hipersensibilidad al sonido y sedación . Los monos también exhibían una característica, que era la de encoger el cuerpo; y ésta ha sido clasificada como la terminación de la actividad de la marihuana. La muerte usualmente es precedida de una severa hipotermia, ataxia, estupor, pérdida de los reflejos y disnea progresiva hasta llegar a la apnea.

TOXICIDAD CRONICA.-

Este año pasado, por vez primera, los resultados de una administración repetida de cannabinoides en periodos de tiempo fluctuantes entre 30 y 119 días fueron reportados. En la interpretación de los resultados de estudios de toxicidad crónica, uno de los más significativos es una toxicidad subaguda y crónica, las dosis administradas, ligeramente menores que en los estudios agudos, eran mucho mayores que las dosis humanas. Por ejemplo, la dosis humana oral (de marihuana) que producía efectos psicoactivos en el hombre variaba de 200-500 mg/Kg. Entonces, una dosis de 50 mg/Kg en animales era de 100-250 veces más grandes que la do-

sis efectiva en un ser humano.

En vista de las altas dosis necesitadas para producir toxicidad en animales, con cannabinoides y la gran cantidad de compuestos necesitados para estos experimentos, los estudios de toxicidad se han limitado. Los estudios de toxicidad que más tiempo han durado en contrato con el NIMH han sido de 119 días. Dosis orales de Delta-9-THC y Delta-8-THC (50-500 mg/Kg) de extractos de marihuana, eran dadas a ratas, los cannabinoides presentaban un patrón bimodal de toxicidad. Cambios iniciales indicaban una dosis parecida a una depresión generalizada, similar a la observada en animales tratados agudamente. Esta depresión inicial, era manifestada como inactividad, movimientos lentos, pérdida de peso, hipotermia y Bradipnea. Aproximadamente después de 72 horas del tratamiento inicial las ratas empezaban a exhibir tolerancia a estos efectos depresivos y se volvían más activas. Esta mejoría en la actividad se manifestaba como un acicalado y actividad motora. Después este grupo de animales se volvía hiperirritable, y las peleas eran muy frecuentes, por lo cual se tuvo que aislar a los animales en jaulas distintas. Como la hiperirritabilidad aumenta conforme pasaba el tiempo, temblores y convulsiones crónicas ocurrían cada vez en mayor grupo de animales. Utilizando ratas en las cuales se les privaba de la comida, Carlini encontró un incremento similar en la agresividad. Cambios histopatológicos se observaron en la autopsia de estos animales, los cuales incluían: disminución de las células que se forman en la médula ósea y en el bazo, vacuolización o hipertrofia de la corteza adrenal. En los monos hubo tolerancia seguida de depresión y más tarde por una

hiperactividad, pero menos marcada que en las ratas.

La significativa pérdida de peso, fué reportada por muchos autores. La cumbre para este efecto, ocurría en los primeros 2-8 días después de la administración de la droga. Después de una semana, el animal empezaba a ganar peso, pero en una forma muy lenta, más lenta que en el grupo de control. Este efecto (referente al peso) ha sido relacionado por algunos, al de crecimiento en el consumo de alimentos. Otros no han encontrado relación.

En los estudios de 28 días de toxicidad subaguda, efectuado en monos, que les dieron Delta-9-THC por vía intravenosa en dosis de 5, 15, y 45 mg/Kg por día; el 50% de los animales administrados con las dosis más altas murieron en la mitad del estudio, como resultado de una neumonía aguda hemorrágica. Cambios clínicos, de conducta y hematológicos fueron similares en los monos tratados con dosis sencillas durante los 28 días. Estos cambios incluían bradicardia, hipotermia, bradipnea, pérdida de peso, constipación, anemia y encojimiento del cuerpo. Estos periodos de tiempo incrementaban los efectos antes descritos, pero se desarrollaba una tolerancia eventualmente. Las muertes tardías indicaban una toxicidad acumulada y la aparición de edemas, ulceraciones y fibrosis en los sitios donde se inyectaba al animal; eran las mayores pruebas de toxicidad entre los grupos de animales tratados con dosis sencillas y altas durante los 28 días del estudio.

METABOLISMO (PRECLINICO).

Durante el año de 1973, estudios en el metabolismo de la Cannabis describen la forma en que las investigaciones han sido llevadas a cabo. Investigaciones preclínicas en esta área han sido particularmente importantes porque pueden proveer indicios en la absorción y distribución de los cannabinoides en el ser humano.

Hay datos que confirman que las estructuras de los THC sufren una biotransformación en productos tales como:

11-hidroxi-delta-8-THC

11-hidroxi-delta-9-THC

7,11-hidroxi-delta-8-THC

8,11-hidroxi-delta-9-THC, y otros derivados .

han servido de gran ayuda para explicar la actividad de la droga. La importancia de los derivados de 11-hidroxi-delta-9-THC como metabolitos directos en la acción de los efectos producidos por el THC en el cerebro han sido de particular interés. También el hecho de que enzimas no específicas en la porción microsomal de las

células del hígado produzcan una hidroxilación inicial, explica la interacción de la marihuana con otras drogas metabolizadas por sus mismas enzimas.

Indudablemente investigaciones próximas prozerán un método que determinará los productos adicionales del metabolismo.

METABOLITOS.

Uno de los más significates descubrimientos en la investigación metabólica de la marihuana es el descubrimiento del 11-hidroxi-tetrahidrocannabinoles como principales metabolitos activos. Se ha hecho una correlación entre los niveles cerebrales y la conducta cataléptica en humanos.

La participación del NADPH (que es un mediador químico) y del Oxígeno en las oxidasas no identificadas localizadas en los microsomas de las células del hígado en la hidroxilación progresiva del THC es el hecho de que muchas otras drogas son metabolizadas por las mismas enzimas, y esto dá pauta para el estudio de la interacción de THC con Barbitúricos.

EFFECTOS EN EL HOMBRE.

Los efectos agudos por la intoxicación con marihuana varían considerablemente dependiendo de varios factores, que pueden ser relacionados aún con la marihuana misma, la dosis y vías de administración, el metabolismo individual, las experiencias pasadas con la droga.

Un compuesto sintético del Delta-9-THC ha venido a ser fácil de obtener para estudios científicos, para resolver los estudios básicos de su química y farmacología (de la marihuana); para obtener los primeros datos en el metabolismo humano de los ingredientes psicoactivos de la Cannabis.

DOBIFICACION Y VIAS DE ADMINISTRACION.

Hay dos caminos para el consumo de la marihuana: fumarla o ingerirla. Cuando es fumada, el THC es rápidamente absorbido y sus efectos aparecen entre segundos a minutos. Si la marihuana es de baja potencia, los efectos pueden ser breves. Pero pueden durar entre dos y tres horas después de un solo cigarrillo, aunque los consumidores pueden prolongar los efectos después de varios cigarros. Cuando el material es fumado, una incierta y variable cantidad de THC se pierde por el humo que escapa con el aire o que es exhalado por el aparato respiratorio. Investigaciones, en el tratamiento de controlar esta variable, han adoptado una vía estandar de inhalación, sosteniendola y terminando el cigarro en un periodo determinado de tiempo.

Pero no hay ningún método para estimar en una forma cuantitativa las concentraciones de THC en sangre y orina.

Las ingestiones orales, usualmente tardan en manifestar efectos fisiológicos y estos aparecen entre los 30 minutos a las 2 horas después de la ingestión. Los efectos en este caso tienen una duración de más de 4 horas. La taranta ocurre porque el THC sintético, así como los extractos de marihuana requieren vehículos no polares, usualmente alcohol o aceite vegetal. Estos aparentemente retardan la absorción del THC en el tracto gastrointestinal.

La importancia del vehículo en la velocidad de absorción de una dosis oral en vehículos marcados, tales como alcohol, aceite de ajonjolí y una solución acuosa de ácido glicólico fue demostrada por Pérez y Lipton. Encontraron que el THC en dosis de 37 mg (dosis total) era pobremente absorbida a través de una solución alcoholica la cual fue manifestada por: 1) Un bajo nivel de radioactividad en el plasma, 2) Una gran cantidad (70%) de radioactividad recogida en las heces de los primeros tres días después de la ingestión. 3) Baja cantidad de efectos fisiológicos.

En contraste con éstos resultados, el THC era absorbido mejor, a partir de soluciones de aceite de ajonjolí y aún más rápido, con ácido glicólico.

METABOLISMO DEL DELTA-9-TETRAHIDROCANNABINOL.

Con la posibilidad de marcar radioactivamente el THC, el principal ingrediente activo de la marihuana, ha sido posible resolver las dificultades analíticas y empezar la investigación de los problemas de la marihuana en el metabolismo humano.

Lemberger y colaboradores, han comparado el metabolismo y disposición de C-14-delta-9-THC en individuos no adictos y en consumidores crónicos después de administración intravenosa, los niveles plasmáticos de la droga bajan rápidamente en las primeras horas, pero después la droga iba desapareciendo a una velocidad baja, el nivel medio de la droga en el plasma era significativamente menor en los fumadores crónicos (28 horas), que en los no adictos (57).

Los THC han sido encontrados casi completamente metabolizados en el hombre. Menos del 1% de la droga inyectada o tomada,

puede ser recogida sin metabolizar en las heces o en la orina; un poco más de un tercio de los metabolitos pueden ser recogidos en la orina, y entre la mitad y 2/3 pueden ser encontrados en las heces. Utilizando varios procedimientos de extracción, en combinación con cromatografía en capa fina al menos entre 5 y 6 metabolitos pueden ser separados. De estos solamente se han identificado tres. Un metabolito no muy importante pero con actividad psicológica es el 11-hidroxi-delta-9-THC, otro probablemente inactivo es el 8,11-hidroxi-delta-9-THC y un tercer metabolito es el 7-ácido carboxílico derivado del delta-9-THC, y otros varios, lejos de identificar, los metabolitos aparecen como compuestos polares y de naturaleza acídica.

La pregunta persiste en que si la actividad reside en el delta-9-THC sin metabolizar o en el 11-hidroxi metabolito; esta pregunta permanece en controversia.

Lemberger y colaboradores han comparado los efectos en delta-9-THC, marcados con C-14. Pero obviamente se necesitan más investigaciones para clarificar el metabolismo y los efectos de THC y marihuana en el hombre.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS.

Quizá el más consistente efecto fisiológico después de fumar marihuana o ingiriéndola oralmente de muestras puras de delta-9-THC es el aumento de pulso cardíaco. Kiplinger y colaboradores, demostraron que el pulso se incrementaba, dependiendo de la dosis de THC administrada y que duraban aproximadamente 20 minutos para

después volver a su pulso normal. El promedio incrementado en el pulso cardíaco en 15 sujetos, después de dosis altas de marihuana era de 23 latidos por minuto. Galanter y colaboradores encontró que el máximo de incremento era de 40 latidos después de 15 minutos de haber fumado un cigarro (conteniendo 10mg de THC). La velocidad con que se volvía a un ritmo cardíaco normal era de cerca de una hora.

En este caso no existen diferencias entre fumadores habituales y no habituales, quizá la marihuana cause este efecto de incremento en el ritmo cardíaco por un mecanismo bloqueador de los Beta-adrenergicos.

Johnson y Domino en los estudios de los efectos cardiovasculares de la inhalación de la marihuana con la ayuda de electrocardiogramas, confirmaron este incremento en el pulso. Las presiones sistólicas y diastólicas de la sangre eran significativamente elevadas después de altas dosis de THC, pero la presión sanguínea era mejor relacionandola con el pulso. Cambios en el electrocardiograma eran mínimos. Contracciones ventriculares prematuras solamente se observaron en 2 de los 15 individuos sujetos a la prueba, pero este efecto era más marcado al fumar, que a la acción farmacológica del THC.

Un enrojecimiento en la Conjuntiva ocular es marcadamente observado por los investigadores encargados del estudio de la marihuana, y esto se produce independientemente de la vía de administración; esto indica que no es el humo el que irrita la Conjuntiva del ojo, sino que hay un efecto fisiológico (vasodilatador de los vasos de la Conjuntiva Ocular).

El desarrollo del enrojecimiento de los ojos es lento, al-

canza un color máximo en una hora aproximadamente y después declina.

Una observación interesante ha sido reportada por Hepler y Frank sobre la presión intraocular al fumar marihuana en 11 sujetos voluntarios, sometidos al experimento. Una disminución del 25% de la presión inicial se observa en casi todos los sujetos. Se necesitan más pruebas para establecer la especificidad, para una posible aplicación terapéutica en el tratamiento del glaucoma.

Entre los hallazgos fisiológicos que no han sufrido cambio después de la administración de la marihuana, podemos incluir el tamaño de la pupila, temperatura del cuerpo, frecuencia respiratoria y reflejos profundos. Algunos cambios sutiles morfológicos en alveolos han sido observados después de fumar marihuana o tabaco, pero la actividad fagocítica parece ser que no cambia.

EFFECTOS BIOQUIMICOS.

Al fumar marihuana o al ingerir hashish, se ha reportado ampliamente el aumento del apetito. Tales reportes aparentemente indican que la marihuana baja los niveles sanguíneos de glucosa.

Podolsky examinó la tolerancia de glucosa en 4 consumidores regulares de marihuana; la degradación de la glucosa en esa prueba no puede ser bien explicada; lo único que se sabe es que los cannabinoides tienen efectos sobre el almacenamiento de glucógeno en el hígado.

EFFECTOS NEUROLOGICOS.

Hay relativamente pocos estudios sobre los efectos neu-

rológicas de la marihuana. Domino encontró que la marihuana causaba un ligero incremento en el reflejo patelar que solo podía ser registrado por computadoras.

Voladka y colaboradores, estudiaron en voluntarios fumadores de marihuana mediante electroencefalogramas los efectos neurológicos. El cambio principal fué el aumento en por ciento de las bandas del tipo alfa, y la reducción en las bandas teta y beta. Estos resultados están de acuerdo con la observación del incremento de las bandas de 9-10 Hz de Robin y colaboradores.

Hasta ahora, no hay reportes por el momento de los efectos agudos de la marihuana en los electroencefalogramas.

C A P I T U L O VI

ESTADISTICA EN QUE LA MARIHUANA FUE EL PASO INICIAL DE LA FARMACODEPENDENCIA A LOS ESTUPEFACIENTES.

La farmacodependencia es un grave problema de salud pública que rebasa los límites de la medicina y se proyecta a los campos de todas las ciencias de la conducta humana. Es así mismo un producto socio-cultural y como tal con grandes implicaciones políticas y económicas.

En el caso de la Farmacodependencia el agente es la droga, el huesped el farmacodependiente adolescente o joven; y el medio ambiente se refiere al familiar y el ambiente social.

De la interacción en tiempo, oportunidad y circunstancias, surge como producto final: la farmacodependencia.

Entre las poblaciones universitarias, en igual forma, se encontró que el 10% utilizaron marihuana; 10% solventes inhalables; 10% anfetaminas, 2% Barbitúricos y 2.4% diversas drogas alucinantes. Estos porcentajes no son sumables ya que frecuentemente los jóvenes consumían más de una droga.

A partir de 1960, año con año las hospitalizaciones por trastornos psicóticos asociados al uso de drogas se incrementan; a últimas fechas en algunas Instituciones es mayor el número de internamientos de enfermos con dependencia a drogas que por dependencia al alcohol.

En un estudio hecho en el tribunal de menores en el año de 1971 resultó que el 52% de los individuos se iniciaron en su toxicomanía con marihuana, el 26% con cementos plásticos, y el 22% por thinneres.

En el Centro de Integración Juvenil "Dakota" se encontró la siguiente relación de drogas consumidas en 2500 pacientes, de marzo de 1970 a Noviembre de 1973:

| D R O G A S | PORCENTAJE |
|-------------------------|------------|
| 1.-CANNABIS | 76.84 |
| 2.-INHALANTES VOLATILES | 46.61 |
| 3.-L.S.D. | 29.68 |
| 4.-METACUALONAS | 27.11 |
| 5.-BARBITURICOS | 25.97 |
| 6.-PSILOCIBINA | 13.23 |
| 7.-MESCALINA | 15.53 |
| 8.-ANFETAMINAS | 14.52 |
| 9.-ALCOHOL | 12.21 |
| 10.COCAINA | 7.03 |
| 11.BENZODIACEPINAS | 6.74 |
| 12.MEPROBAMATOS | 5.73 |
| 13.ANTIPARKINSONIANOS | 4.84 |

| | |
|------------------|-------|
| 14.- HEROINA | 1.05 |
| 15.- CODEINA | 1.05 |
| 16.-MORFINA | 0.80 |
| 17.-PENTAZOCINA | 0.42 |
| 18.-OTRAS DROGAS | 21.00 |

Expedientes del # 0001 al # 2500. 2375 han abusado de la droga.
125 son atendidos por otros problemas (95% y 5% respectivamente).
Promedio de drogas consumidas por paciente: 3.14%

GIJ " DAKOTA"

Relación de drogas consumidas por 500 pacientes de Noviembre de
1973 a Octubre de 1974.

| | |
|-------------------------|--------|
| 1.-CANNABIS | 79.78% |
| 2.-INHALANTES VOLATILES | 58.51 |
| 3.-L.S.D. | 13.61 |
| 4.-BARBITURICOS | 10.85 |
| 5.-ALCOHOL | 9.78 |
| 6.-ANFETAMINAS | 7.02 |
| 7.-METACUALONAS | 6.59 |
| 8.-BENZODIACEPINAS | 6.59 |
| 9.-COCAINA | 2.76 |
| 10.-HEROINA | 0.85 |
| 11.-MEPROBAMATOS | 0.42 |
| 12.-ANTIPARKINSONIANOS | 0.21 |
| 13.-CODEINA | 0.21 |
| 14.-PENTAZOCINA | 0.1 |

| | |
|-------------------|-------|
| 15.- PSILLOCIBINA | 0.21 |
| 17.- OTRAS DROGAS | 20.42 |

Expedientes del 2000 al # 3000. Abusaron de la droga 470, 94%. Hubo consultas por otro tipo de problemas (30 casos) equivalentes al 6%. El promedio de drogas consumidas por paciente fué de : 2.17%

El abuso de los fármacos habitualmente se inició y continuó por curiosidad y solidaridad con el grupo, identificación, imitación, seducción, automedicación relacionada con desordenes emocionales; deseo, gusto y placer de disfrutar nuevas sensaciones y estados de conciencia, etc.; de acuerdo con las propiedades de la droga y los efectos que produce en el particular usuario.

En el CIJ se tomó una muestra de 200 expedientes entre los últimos 1500 elaborados en el año de 1973 y 1974, encontrándose los siguientes porcentajes en los diagnósticos.

| | |
|---|-------|
| 1.-FARMACODEPENDENCIA EN ADOLESCENTES | 35% |
| 2.-FARMACODEPENDENCIA CON DEPRESION Y/O ANSIEDAD | 17.5% |
| 3.-FARMACODEPENDENCIA Y PSICOSIS | 17.5% |
| 4.-FARMACODEPENDENCIA ASOCIADA A DEBILIDAD MENTAL Y/O SINDROME CEREBRAL ORGANICO CRONICO | 12.5% |
| 5.-FARMACODEPENDENCIA Y EPILEPSIA TEMPORAL Y/O TRASTORNOS DE LA CONDUCTA DE PROBABLE ORIGEN EPILEPTICO. | 12.0% |
| 6.-FARMACODEPENDENCIA Y PERSONALIDAD SOCIOPATICA | 3.5% |
| 7.-FARMACODEPENDENCIA Y CONFLICTO DE HOMOSEXUALIDAD | 2.0% |

Otros datos encontrados en el CIJ "DAXOTA" fueron los siguientes:

Expedientes del # 0001 al # 3000. Varones- 88.53%;Mujeres 11.47%

EDAD MUJERES.-

PORCENTAJE

Grupos de edades:

| | |
|--------------------------|-------|
| Pacientes de 6 a 10 años | 1.6 % |
| " de 11 a 15 " | 31.5% |
| " de 16 a 20 " | 51.7% |
| " de 21 a 25 " | 9.9% |
| " de 26 a 30 " | 2.9% |
| " de 31 a 35 " | 1.2% |
| " de más de 36 años | 1.2% |

EDAD VARONES.-

| | |
|--------------------------|-------|
| Pacientes de 6 a 10 años | 0.6% |
| " de 11 a 15 " | 14.1% |
| " de 16 a 20 | 66.7% |
| " de 21 a 25 | 16.5% |
| " de 26 a 30 | 1.5% |
| " mayores de 36 años | 0.2% |

Expedientes del 2301 al 3000. Varones 464; 92.81%.

Mujeres 36; 19%

Edad Jóvenes.-

PORCENTAJE

| | |
|------------------------------|--------|
| Pacientes menores de 10 años | ---- |
| " de 11 a 15 años | 12.28% |

| | |
|---------------------------|--------|
| Pacientes de 16 a 20 años | 63.79% |
| " de 21 a 25 " | 18.96% |
| " de 26 a 30 " | 2.80% |
| " de 31 a 35 " | 1.07% |
| " de 36 a 40 " | 0.43% |
| " mayores de 41 años | 0.57% |

Edad Mujeres.-

| | |
|------------------------------|--------|
| Pacientes menores de 10 años | ---- |
| " de 11 a 15 años | 25% |
| " de 16 a 20 " | 55.55% |
| " de 21 a 25 " | 2.77% |
| " de 26 a 30 " | 5.55% |
| " de 31 a 35 " | 11.13% |

| | <u>HOMBRES</u> | <u>MUJERES</u> |
|---------------|----------------|----------------|
| EDAD PROMEDIO | 18.6 años | 18.9 años |
| EDAD MINIMA | 12 " | 12 " |
| EDAD MAXIMA | 46 " | 34 " |

Expedientes del # 2500 al # 1900. Varones: 92.65%;
Mujeres 7.35%.

| <u>Escolaridad</u> | <u>Porcentaje</u> |
|---------------------------------------|-------------------|
| Pacientes con estudios secundarios | 39.75% |
| " " Primaria completa | 19.26% |
| " " " incompleta | 8.0 % |
| " " Estudios superiores a Secundaria. | 32.99% |

| <u>Estado Civil.-</u> | <u>Porcentaje.</u> |
|-----------------------|--------------------|
| Solteros | 93.17% |
| Casados | 5.36% |
| Divorciados | 0.24% |
| Viudos | 0.48% |
| Unión libre | 0.75% |

| <u>OCUPACION</u> | <u>Porcentaje</u> |
|------------------|-------------------|
| Trabajan | 30.24% |
| Estudian | 31.95% |
| Vagan | 37.81% |

| <u>LUGAR DE RESIDENCIA.-</u> | <u>Porcentaje</u> |
|------------------------------|-------------------|
| Originarios del D.F. | 83.08% |
| Originarios de Provincia | 16.92% |

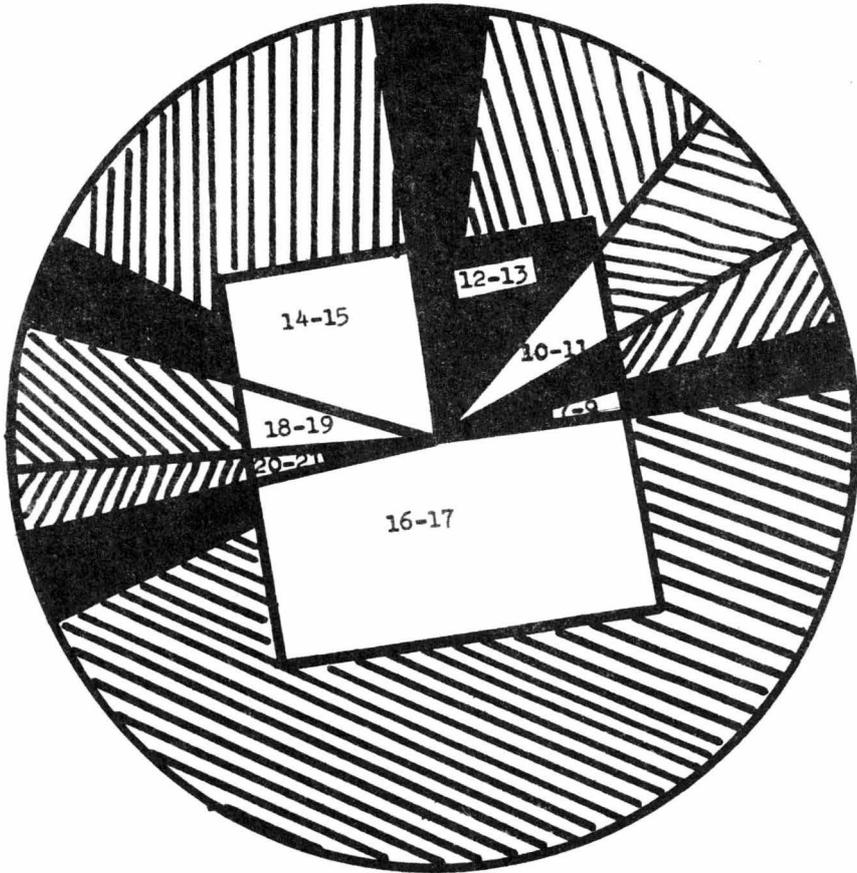
Queda mencionar los diferentes factores atribuibles al medio ambiente físico, psicológico y socio-cultural que intervienen en la farmacodependencia:

El tráfico mercadotécnico de drogas; pobreza; miseria; uso enajenante de los medios de comunicación masiva: televisión, prensa, cine y radio que influyen errónea y tendenciosamente en la población y particularmente en los jóvenes.

En este estudio, hecho en enfermos del Hospital Psiquiatrico Infantil, se tomaron como ejemplo 83 casos con problemas de Farmacodependencia. Descubriendo con gran asombro, los siguientes porcentajes con respecto a sus diferentes edades.

| EDAD | % HOMBRES | % MUJERES | # CASOS |
|-------|-----------|-----------|----------|
| 7-9 | 3.61% | 1.2% | 4 |
| 10-11 | 6.00% | 0 % | 5 |
| 12-13 | 9.64% | 3.61% | 11 |
| 14-15 | 15.66% | 3.61% | 16 |
| 16-17 | 48.19% | 1.20% | 41 |
| 18-19 | 6.0% | 0 % | 5 |
| 20-21 | 1.2% | 0 % | <u>1</u> |
| | | | 83 |

PORCENTAJE DE FARMACODEPENDENCIA
EN EL HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL

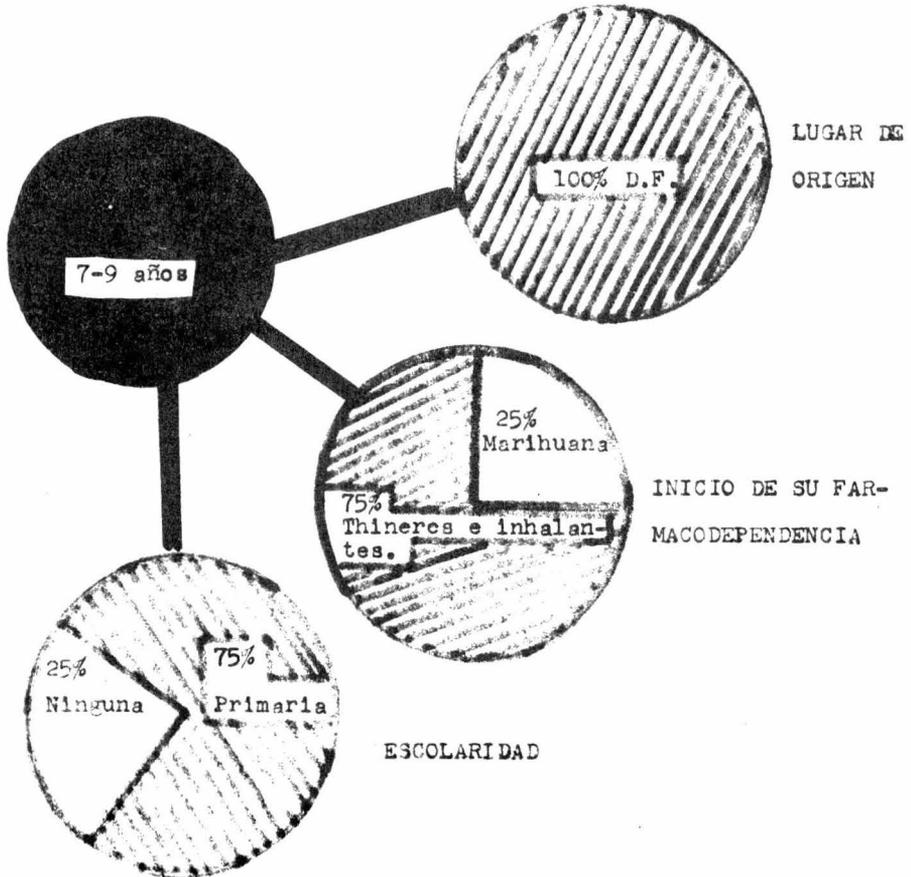


| EDAD | % TOTAL |
|-------|---------|
| 7-9 | 4.81 |
| 10-11 | 6.00 |
| 12-13 | 13.25 |
| 14-15 | 19.27 |
| 16-17 | 49.39 |
| 18-19 | 6.00 |
| 20-21 | 1.20 |

Ahora analizaremos cada una de las secciones en particular. En el caso de niños de 7-9 años vemos que el 75% de ellos cursan la primaria y el 25% no siguen ninguna escolaridad.

El inicio de su farmacodependencia fué principalmente en un 75% por thineres e inhalantes, y en un 25% por marihuana.

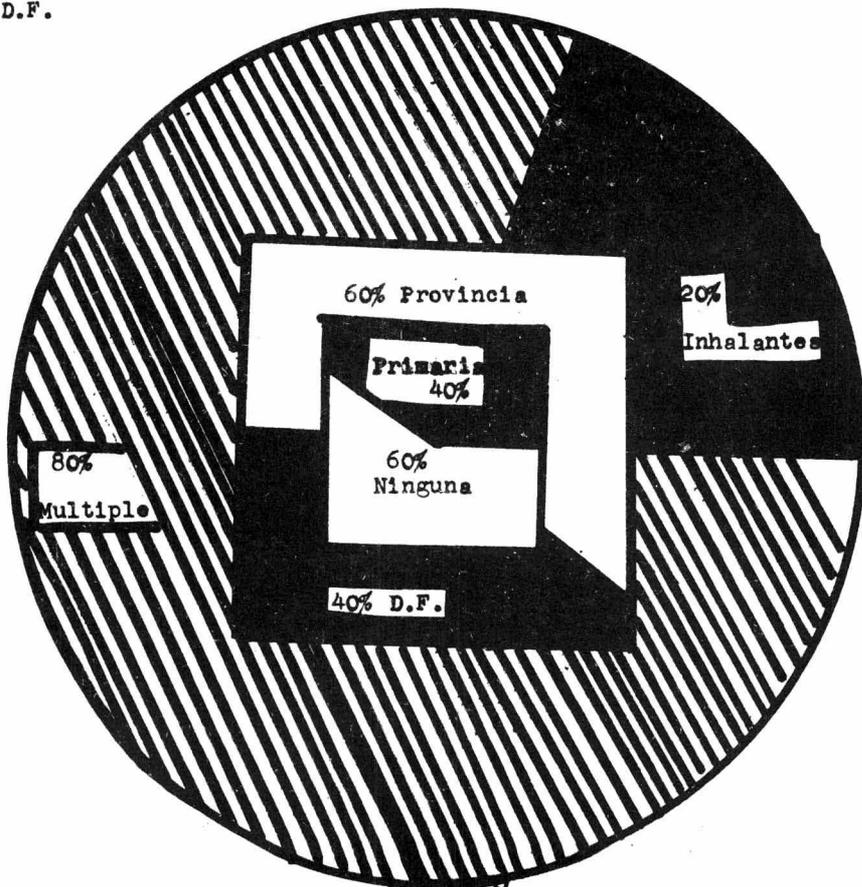
Se observó que el total de niños (de esta edad) correspondientes a este estudio estadístico eran del D.F., más no de provincia.



En el caso de niños de 10-11 años se observa que el 40% de estos, son estudiantes de primaria y en un 60% no siguen ninguna escolaridad.

La primera experiencia dentro de su farmacodependencia fué debida en un 20% por agentes inhalantes y en un 80% por drogadicción múltiple.

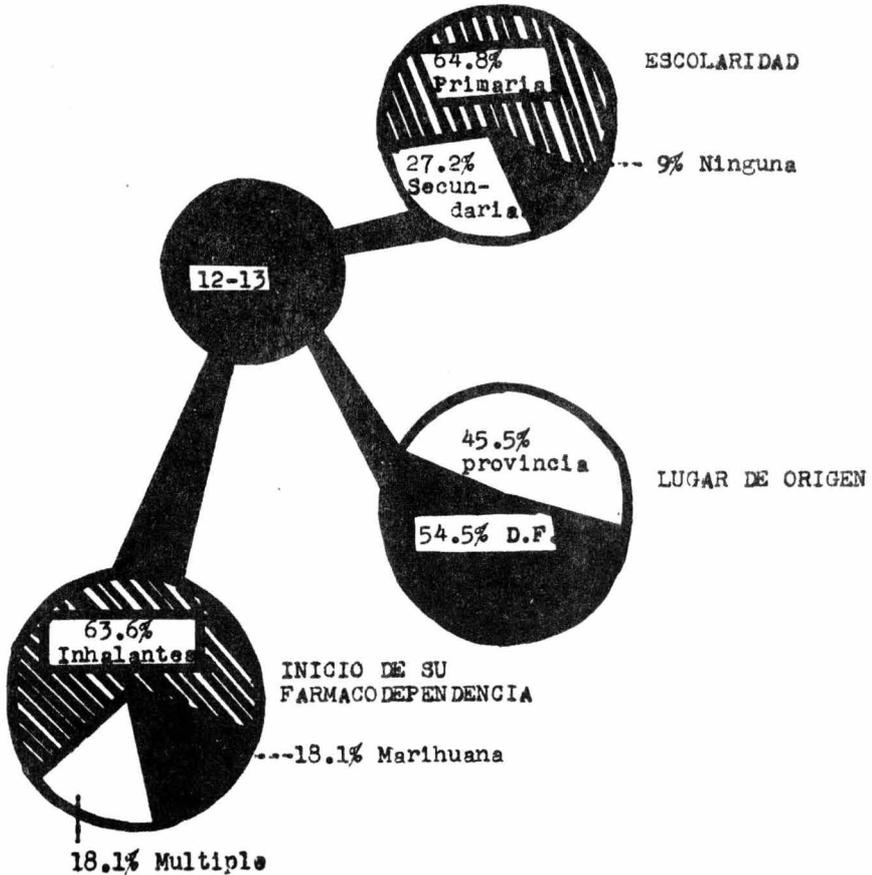
El 60% de estos niños son de Provincia, y el resto son del D.F.



En individuos de 12-13 años, se observó (en lo que corresponde a escolaridad) que el 64.8% estudia primaria, el 27.2% secundaria y el 9% no sigue ninguna escolaridad.

Con respecto a su lugar de origen, el 54.5% son del D.F. y el 45.5% son de provincia.

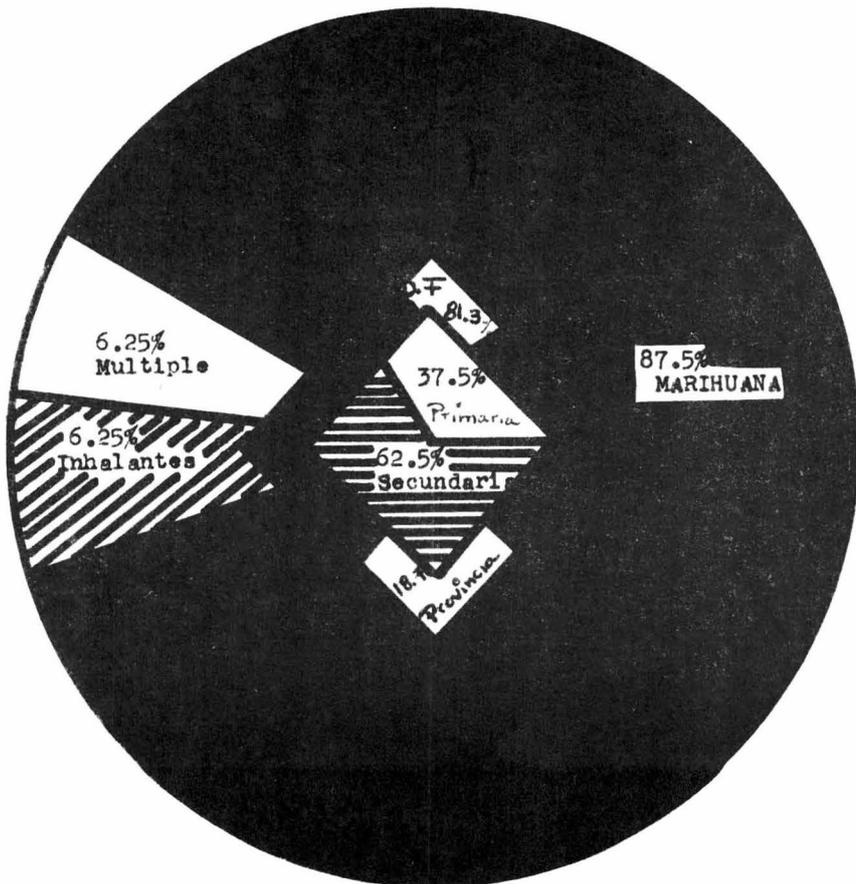
La primera droga usada, en un 63.6% fueron inhalantes, el 18.1% corresponde a Marihuana y el resto por drogadicción múltiple.



En adolescentes, cuya edad fluctua entre 14 y 15 años se presenta la siguiente situación: el 62.5% son estudiantes de secundaria, y un 37.5% son estudiantes de primaria.

El inicio de su farmacodependencia fué causada en un 87.5% por Marihuana, en un 6.25% por inhalantes, y el resto por drogadicción múltiple.

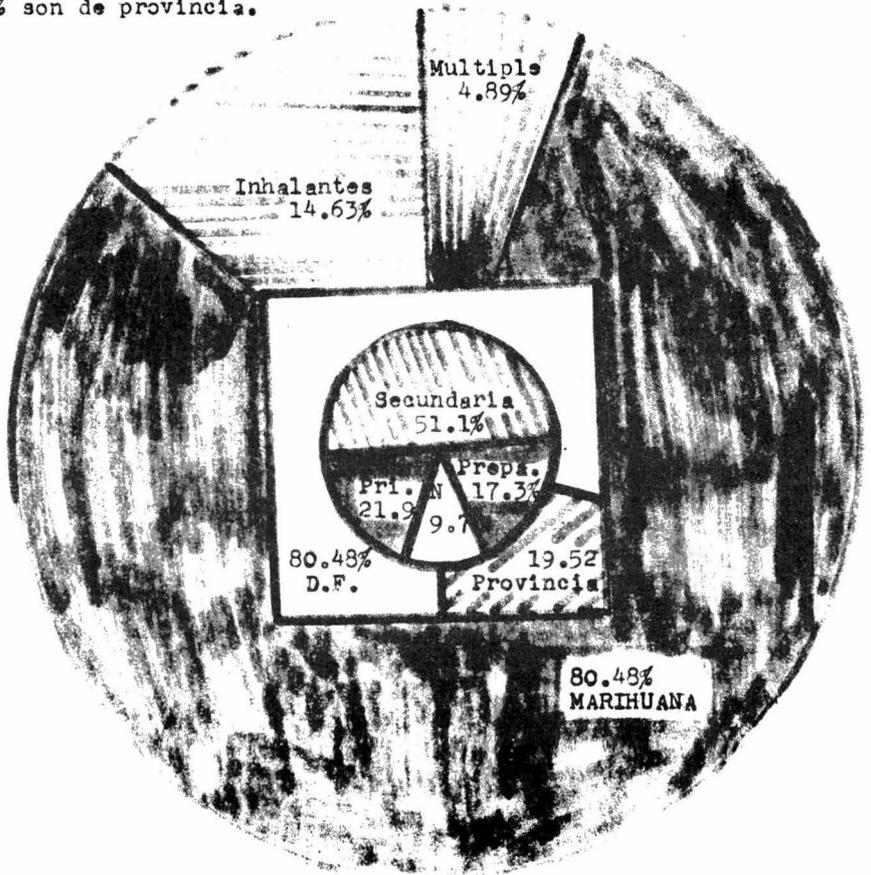
Estos individuos en un 81.3% son del D.F. y en un 18.7% son de provincia.



Los adolescentes de 16-17, presentaron los siguientes datos: (Con respecto a su escolaridad) el 51.1% son estudiantes de secundaria, el 21.9 % son de Primaria, el 17.3% estudian preparatoria y el 9.7% no sigue ninguna escolaridad.

Con lo que respecta a la droga con la que iniciaron su farmacodependencia, se presentaron los siguientes datos: El 80.48% se iniciaron con Marihuana, el 14.63% con Inhalantes, y el 4.89% por Drogadicción múltiple.

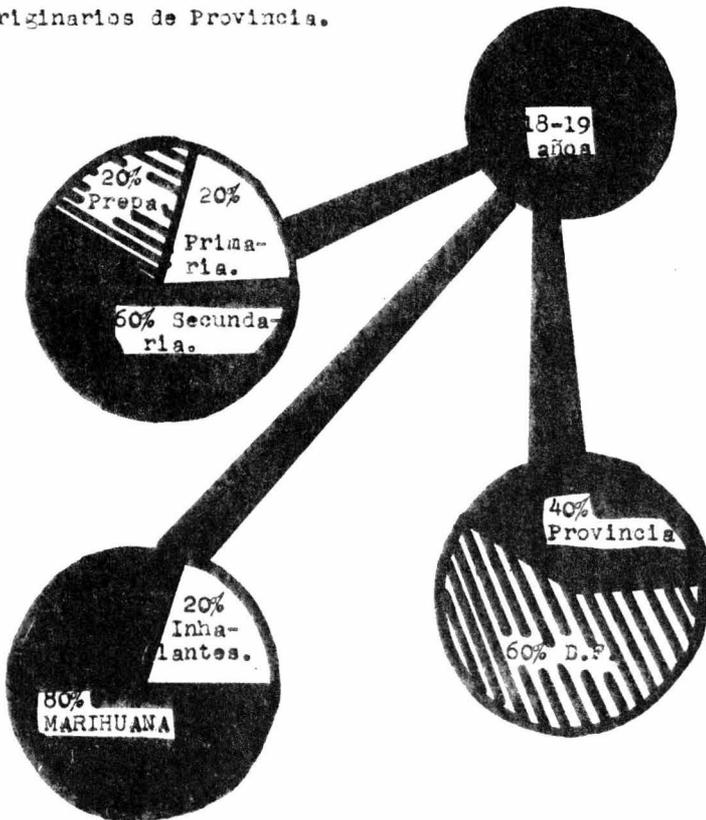
El 80.48% de estos individuos residen en el D.F. y el 19.52% son de provincia.



En individuos de 18 y 19 años se presentó la siguiente situación: el 60% son estudiantes de secundaria, el 20% corresponde a estudiantes de Preparatoria; y el resto corresponde a estudiantes de primaria.

El inicio de su farmacodependencia fué por causa de la marihuana en un 80% y en un 20% fué por inhalantes.

El 60% de los individuos son originarios del D.F. y el 40% son originarios de Provincia.



El estudio hecho en el departamento de Control de Estupefacentes y Toxicomanías de la SSA, mostró los siguientes datos con respecto a los 40 farmacodependientes, a los cuales se les proporciona Clorhidrato de morfina mensualmente para su tratamiento.

| EDAD ACTUAL | # DE CASOS | % |
|-------------|------------|-------------|
| 30-40 años | 2 | 5% |
| 41-50 | 14 | 35% |
| 51-60 | 13 | 32.5% |
| 61-70 | 8 | 20% |
| 71-80 | <u>3</u> | <u>7.5%</u> |
| | 40 | 100% |

| HOMBRES | MUJERES | % |
|---------|---------|-----|
| 34 | | 85% |
| | 6 | 15% |

Originario d

Originario d

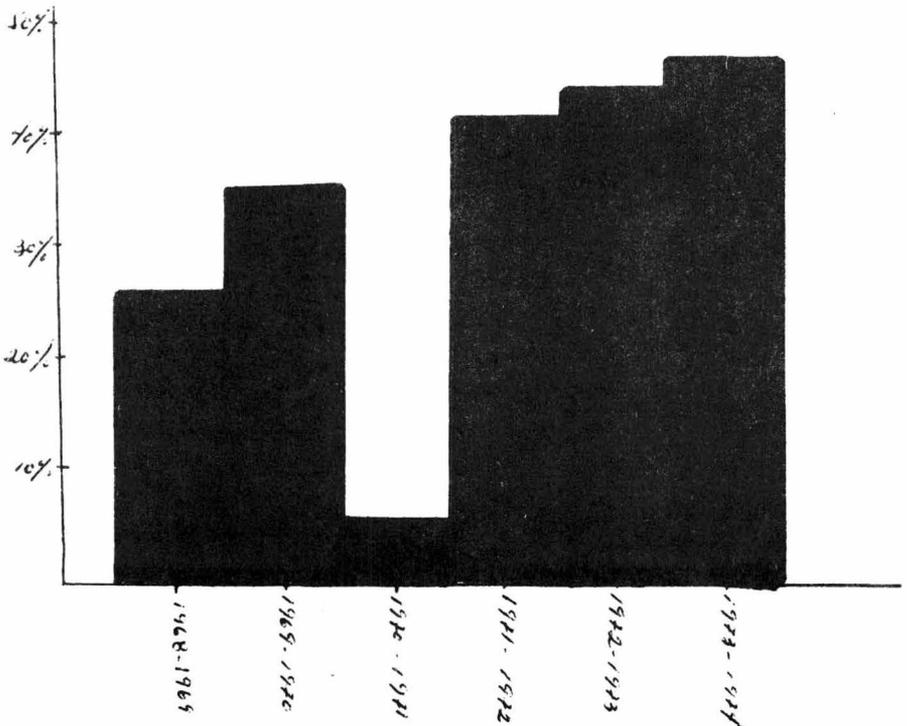
I N I

| E D A D |
|-----------|
| 7-10 años |
| 11-14 |
| 15-18 |
| 19-22 |
| 23-26 |
| 27-30 |
| 31-34 |
| 35-38 |

| D R O |
|-------|
| MARIF |
| HERO |
| MORF |
| SEDC |
| EUCK |
| BAR |
| PAS |

Los siguientes datos fueron obtenidos de la Dirección de Salud Mental.

| AÑOS | # DE CASOS CON PROBLEMAS DE FARMACODPENDENCIA. | # DE CASOS CON ANTECEDENTES DE MARIHUANA. | % |
|-----------|--|---|--------|
| 1968-1969 | 283 | 73 | 25.4% |
| 1969-1970 | 445 | 156 | 35% |
| 1970-1971 | 100 | 5 | 5% |
| 1971-1972 | 435 | 180 | 41.3% |
| 1972-1973 | 640 | 283 | 44.21% |
| 1973-1974 | 735 | 343 | 46.9% |



Los siguientes datos fueron proporcionados por el departamento de Estadística del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Alvarez".

ADICCIÓN A MARIHUANA Y BARBITURICOS.

CONSULTA EXTERNA.

| AÑO | # DE CASOS | % |
|------|------------|--------|
| 1969 | 14 | 98% |
| 1970 | 85 | 4.56% |
| 1971 | 249 | 11.47 |
| 1972 | 320 | 11.66% |
| 1973 | 164 | 6.45% |
| 1974 | 250 | 9.24% |

EGRESOS.- HOSPITALIZACIÓN.

| AÑO | # DE CASOS | % |
|------|------------|-------|
| 1969 | 8 | 57% |
| 1970 | 53 | 4.01% |
| 1971 | 99 | 7.09% |
| 1972 | 154 | 8.83% |
| 1973 | 108 | 6.36% |
| 1974 | 137 | 8.14% |

ASPECTOS DE LA FARMACODEPENDENCIA EN UNA
POBLACION DE ALUMNOS DE ENSEÑANZA MEDIA EN EL D.F.
Y EN UNA CARCEL DE MUJERES.

Como se podrá ver en las siguientes tablas, la droga de mayor consumo es la marihuana, y fué la primera droga utilizada por el ochenta y tres por ciento de los entrevistados.

En la mayoría de los casos las drogas fueron probadas por primera vez entre los dieciséis y los veinte años de edad. Es interesante notar que porcentajes considerables probaron antes de los quince años.

El principal motivo para haberlas utilizado fué la curiosidad (setenta y uno por ciento).

En cuanto a la forma como se adquirió la droga por primera vez, vemos que fué proporcionada gratuitamente en la mayoría de los casos.

El cincuenta por ciento de los entrevistados combina diferentes drogas. Por lo general la mezcla es de tres fármacos y en ocasiones han llegado a mezclar hasta tres. Utilizan varios tipos de combinaciones, siendo la más usual la de "marihuana-alcohol", seguida por "marihuana-alcohol-pastillas" y "pastillas-alcohol".

La mayoría de los adictos (ochenta y seis por ciento), han tratado de dejar la droga en alguna ocasión, siendo la principal razón, el considerarla perjudicial para la salud y la segunda, el creer que ya no la necesitaban.

Como antecedentes familiares de consumo de drogas encontramos que son principalmente los esposos los que

las utilizan. Entre las drogas utilizadas se encuentran la marihuana, alucinógenos y derivados del opio.

CONSUMO DE DROGAS

| FARMACO | % que la ha probado | % que la consume diariamente. | % que la consume ocasionalmente. |
|--------------------|---------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Marihuana | 88 | 50 | 17 |
| Inhalantes | 25 | 8 | 8 |
| Alucinógenos | 59 | 13 | 17 |
| Barbituricos | 50 | 17 | 0 |
| Tranquilizantes | 46 | 17 | 0 |
| Estimulantes | 33 | 17 | 0 |
| Derivados del opio | 29 | 13 | 16 |
| Cocaína | 33 | 4 | 13 |

PRIMERA DROGA USADA.

| DROGA | # DE PERSONAS | % |
|--------------------|---------------|-----|
| MARIHUANA | 83 | 83% |
| DERIVADOS DEL OPIO | 8 | 8% |
| TRANQUILIZANTES | 8 | 8% |

EDAD DE INICIACION EN EL USO DE LAS DROGAS.

| FARMACO | % DE MENORES DE 15 AÑOS | % DE 16 A 20 AÑOS | % DE 21 ó MAS AÑOS. |
|-----------------|----------------------------|----------------------|------------------------|
| MARIHUANA | 29 | 48 | 24 |
| INHALANTES | 33 | 33 | 33 |
| ALUCINOGENOS | 24 | 61 | 15 |
| BARBITURICOS | 8 | 11 | 51 |
| TRANQUILIZANTES | 19 | 45 | 46 |
| ESTIMULANTES | 25 | 63 | 12 |
| DERIV. DE OPIO | 12 | 64 | 24 |
| COCAINA | 0 | 100 | 0 |

MOTIVO POR EL QUE PROBO LA DROGA POR PRIMERA VEZ.

| | |
|----------------------|---------|
| CURIOSIDAD | % 71 |
| PRESION SOCIAL | 17 |
| PROBLEMAS PERSONALES | 12 |

FORMA COMO ADQUIRIO LA DROGA POR PRIMERA VEZ.

| | |
|-----------------|----|
| | % |
| LA COMPRO | 18 |
| SE LA REGALARON | 73 |
| LA ROBO | 9 |

COMBINACION DE DROGAS.

(50% de las entrevistadas ha hecho una o más de estas combinaciones).

| FARMACOS | % que lo ha usado |
|--------------------------------|-------------------|
| MARIHUANA-ALCOHOL | 45 |
| MARIHUANA-ALCOHOL-PASTILLAS † | 20 |
| PASTILLAS-ALCOHOL | 20 |
| MARIHUANA -PASTILLAS | 15 |
| LSD-PASTILLAS | 10 |
| SUSTANCIAS VOLATILES-ALCOHOL | 5 |
| SUSTANCIAS VOLATILES-PASTILLAS | 5 |
| MARIHUANA-COCAINA | 5 |
| LSD- COCAINA | 5 |

‡ Barbitúricos, tranquilizantes o estimulantes.

HA TRATADO DE DEJAR LA ADICCION ALGUNA VEZ

| | % |
|----|-----|
| SI | 86% |
| No | 14% |

RAZONES POR LAS QUE HA TRATADO DE DEJAR LA DROGA

| RAZON | % |
|---------------------------------------|-----|
| Por considerarla dañina para la salud | 50% |
| Creía que ya no la necesitaba | 31% |
| Se lo pidió alguien | 19% |

FAMILIARES QUE CONSUMEN DROGAS.

| FAMILIAR | % |
|----------|----|
| Padre | 0 |
| Madre | 4 |
| Esposo | 21 |
| Hermanos | 9 |

NOTA: ESTOS DATOS FUERON SACADOS DE LOS CUADERNOS CIENTIFICOS
CEMEF. Publicación de trabajos de Investigación. Vol I
Noviembre de 1974.

CONCLUSIONES

Del estudio de este trabajo se concluye que la marihuana es la causante de la farmacodependencia a otras drogas, actuando como primer escalón. Esto se observa en un alto porcentaje de individuos.

La farmacodependencia a la marihuana y posteriormente a cualquier otro tipo de droga, se debe a las siguientes causas: 1.-La curiosidad por experimentar sensaciones nuevas; 2.-La invitación de amistades para probar la droga; 3.-El ambiente que rodeaba al individuo; 4.-Factores de situación económica que les impide distraer su tiempo por carecer de medios.

Una vez experimentada la droga (marihuana), se sigue la administración de esta por el gusto y placer de disfrutar nuevas sensaciones hasta que llega un momento en que el individuo desea tener una "nueva experiencia"; y es cuando empieza a buscarla desesperadamente, hasta alcanzarla, con otra nueva sustancia.

En el CIJ "DAKOTA" se observó que el mayor porcentaje de individuos que son farmacodependientes, fructúan en edades comprendidas entre 16 y 20 años, tanto en el caso de hombres como de mujeres.

En lo que respecta al problema de farmacodependencia iniciada con marihuana se puede observar que la mayoría de estos individuos son estudiantes de secundaria y que casi en su totalidad son solteros.

La farmacodependencia corresponde en un 83.08% a individuos de las grandes capitales y en un 16.92% a individuos de provincia.

El tráfico de drogas, la pobreza; la miseria, el uso de los medios de comunicación masiva: Televisión, Prensa, Cine y Radio mal enfocados; que influyen económicamente y tendenciosamente en la pobla-

ción y particularmente a los jóvenes.

Los resultados estadísticos obtenidos del Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan J Navarro" muestran que en el caso de enfermos que padecen el problema de farmacodependencia, la edad en la que se iniciaron está comprendida de 16 a 17 años en los hombres y en las mujeres es entre 12 y 15 años.

En los niños de 7 a 9 años, su primer paso en la farmacodependencia fué en un 25% con marihuana y en un 75% con thineres e inhalantes.

A la edad de 12 a 13 años la iniciación de su farmacodependencia fué causada principalmente por inhalantes (63.6%), siguiendo marihuana (18.1%) y drogadicción múltiple (18.1%).

El mayor porcentaje encontrado de marihuana como primer paso a la iniciación de otro tipo de drogas, fué en el caso de individuos de 14 y 15 años, de los cuales el 87.5% se iniciaron con Marihuana. Posteriormente le siguen los individuos de 16 a 17 años, con un porcentaje de 80.48% y por último, individuos de 18 a 19 años con un 80%.

En lo que respecta a los datos obtenidos del Departamento de Control de Estupefacientes y Toxicomanías de la SSA, con respecto a sus farmacodependientes; podemos decir que el 85% de esos individuos son hombres y el 15% son mujeres. La edad de iniciación de su toxicomanía fué de 15 a 18 años en la mayoría de ellos. Las primeras drogas usadas fueron: Marihuana (67.5%), Heroína (12.5%); Morfina (7.5%) etc.

De los años de 1968 a 1974 el mayor índice de problemas de farmacodependencia en la Dirección de Salud Mental, fué en 1974 con 735 casos de los cuales 345 de ellos tienen como antecedentes a

la Marihuana (es decir el 46.9%).

De el Departamento de Estadística del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Alvarez" se sacaron los siguientes datos en lo que respecta a la adicción a la Marihuana y a Barbitúricos: El mayor índice en el número de casos (de los años de 1969 a 1974) se observó que fué en el año de 1969 con un porcentaje de 98%, y le sigue el año de 1972 con el 11.66%. El año que tuvo menos índice de farmacodependientes de este tipo fué 1970 con 4.56% .

En un estudio reportado por CEMEF correspondiente a una población de alumnos de enseñanza media en el D.F. y en una cárcel de mujeres se observaron los siguientes resultados en lo que respecta al consumo de drogas: Los más altos porcentajes corresponden a Marihuana, Inhalantes , Alucinógenos y Barbitúricos.

La primera droga usada en un 83% fué Marihuana, 8% corresponde a derivados del opio y el resto a tranquilizantes.

El principal motivo por el que se probó la droga, en la mayoría de los individuos sometidos a este estudio, fué por curiosidad (71%) y el resto por tensión nerviosa individual y social con problemas personales.

La forma como se adquirió la droga por primera vez, en la mayoría de los casos se obtuvo obsequiada (73%); los individuos que la adquirieron comprada fué en un 18% y los que la adquirieron en forma robada 9% .

Entre las combinaciones de drogas más usadas por las reclusas (presas) fueron en mayor porcentaje: Marihuana-alcohol; Marihuana-Alcohol-pastillas; pastillas-alcohol.

En la totalidad de los individuos sometidos a este estudio se observa que el 86% ha tratado de dejar la adicción alguna vez por



considerarla dañina para la salud.

En varios congresos se han mencionado muchos factores que favorecen la farmacodependencia; pero es erróneo considerar una sola causa por la cual un joven puede ser orillado a usar drogas. Se trata de un problema bastante complejo de orden socio-cultural y mucho más difícil de comprender en su totalidad de lo que a primera vista pudiera pensarse.

En nuestro país El Consejo Nacional de Problemas en Farmacodependencia, consideró como los más importantes los siguientes:

- 1.-La falta de correspondencia y comunicación en la sociedad en que vivimos.
- 2.-Los cambios tan marcados que se han presentado como consecuencia de los múltiples adelantos técnicos.
- 3.-La presión moral que en algunas ocasiones recibe el joven por parte del grupo con el que convive.
- 4.-Los cambios de los valores morales.
- 5.-Información errónea o confusa en relación con el tema.
- 6.-Falta de confianza de los hijos hacia los padres por temor al castigo.

Como en todo problema de salud pública, es preciso considerar, un primer lugar, los aspectos preventivos. Estos pueden ser orientados en dos sentidos; por una parte se debe incrementar la destrucción de los sembrados de marihuana, así como la lucha contra los traficantes, aspecto jurídico de lo cual están encargados las diferentes dependencias gubernamentales; cosa que actualmente se está llevando a cabo.

Desde el punto de vista médico y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud los métodos preventivos deben ser basados principalmente en :

- 1.-Reglamentación Legal de la distribución de los medicamentos.
- 2.-Medidas educativas destinadas a informar al publico sobre las drogas, y a influir en las actividades relativas al uso de las mismas.
- 3.-Medidas de mayor control en las localizaciones de narcotráfico, así como destrucción de zonas de cultivo.

BIBLIOGRAFIA

- DANIEL KLEIN.- TODO LO QUE USTED QUIZO SABER SOBRE LA MARIHUANA.
I Edición.- Editorial V Siglos S.A.- México (1974)
Pags: 129-133
- EDWARD R. BLOOMQUIST, M.D.- MARIJUANA THE SECOND TRIP
First printing.- Ed. Glencoe Press.- USA (1971).- Pags: 13-34
- HEBER W YOUNGKEN.- TRATADO DE FARMACOGNOSIA
Traducido de la VI Edición Inglesa.-Ed Atlante
México(1956).-Pags: 352-357
- EDWARD P. CLAUS & VARRO E. TYLER.-FARMACOGNOSIA
V Edición.-Ed El Ateneo. Argentina
(1968).- Pags: 218-221
- LOUIS S. GOODMAN & ALFRED HILMAN.- THE FARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS.
IV Edition.-Ed MacMillan Company.-
USA(1970).- Pags:298-300
- DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS (PLM)
XXI Edición Mexicana
Séptima parte: "Recordatorio práctico para el médico"
Pags: 14-15
- DAVID E. SMITH, M.D.-THE NEW SOCIAL DRUG. CULTURAL, MEDICAL AND LEGAL
PERSPECTIVES ON MARIJUANA.

Ed. Printice Hall, Inc. - USA (1970)

Pags: 35-61

-THE EXTRA PHARMACOPEIA MARTINDALE.-

XXVI Edition.- The Pharmaceutical Press.-London (1973)

Pags: 375-377

-OSOL & PRATT & ALTSCHULE.- THE UNITED STATES DISPENSATORY AND PHYSICIANS' PHARMACOLOGY.

XXVI Edition.- J.B.Lippincott Company

USA (1967).- Pags: 236-237

-CLARKE.- ISOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS.

The Pharmaceutical Press.- Gran Bretaña (1969)

Pags:235-236

-JEAN LOUIS BRAU.- HISTORIA DE LAS DROGAS

Edición especial.- Ed Bruguera.- España(1972)

Pags:159-169

-COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN FARMACODEPENDENCIA

XX Informe.-Serie de informes técnicos 551.-Organización Mundial de la Salud; Ginebra (1974).- Pag: 15

- DR.GUILLERMO CALDERON NARVAEZ.- "Principios Operantes sobre la

Farmacodependencia".- Revista: SALUD

Nov-Dic 1973.- Pag: 7-14

-LESTER GRINSPOON.- MARIHUANA.- Scientific American, dec.1969

vol.221,nº 6 .- Pag:17-25

offprint No.524

- DAVID SOLOMON.- THE MARIJUANA PAPERS
The Bobbs-Merrill Co.Inc.,1966
- ANDREW T. WEIL, NORMAN E.SINBERG AND JUDITH NELSEN.Science,
vol 162,No 3859,pags:1234-1242
Dic 13,1968.
- CUADERNOS CIENTIFICOS CEMEF (Centro Mexicano de Estudios en Farmaco-
dependencia)
Publicación de trabajos de Investigación
Vol II.- Enero 1975
Pag: 73-84
- ERICH GOODE.- MARIJUANA
I Edition .- Atherton Press.- New York (1970)
Pag: 61-84
- ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES.- MARIJUANA: Quemistry,
Pharmacology and Patterns of social use.
Vol 191.- Published by The New York
Academy of Sciences.
USA(1971).- Pag: 3-21
- R. GAUNT,B.G.STEINETZ & J.J. CHART.- Clin.Pharmacol.Therap. 9
657-681 (1968)
- G.R. THOMPSON,H.ROSENKRANTZ & M.C.BRAUDE, Pharmacologist 13,
296 (1971)